

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 384**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00902857 .2**
96 Fecha de presentación: **09.02.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1160252**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2001**

54 Título: **Derivados de avermectina**

30 Prioridad:
09.02.1999 JP 3105899
02.09.1999 JP 24863399

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

73 Titular/es:
THE KITASATO INSTITUTE
9-1 SHIROKANE 5-CHOME MINATO-KU
TOKYO 108-8642, JP

72 Inventor/es:
OMURA, Satoshi;
SUNAZUKA, Toshiaki;
TURNBERG, Andreas;
SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg von;
HANSEN, Olaf y
HARDER, Achim

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 384 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de avermectina

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de avermectina que tienen actividad antiparasitaria.

5 Antecedentes de la técnica

Las avermectinas son antibióticos antiparasitarios producidos por *Streptomyces avermitilis*. Se han conocido cuatro ingredientes principales (A1a, A2a, B1a y B2a), y entre ellos, se sabe que avermectina B1a tiene una potente actividad (publicación de patente japonesa no examinada (KOKAI) N.º (Hei) 3-254678/1991).

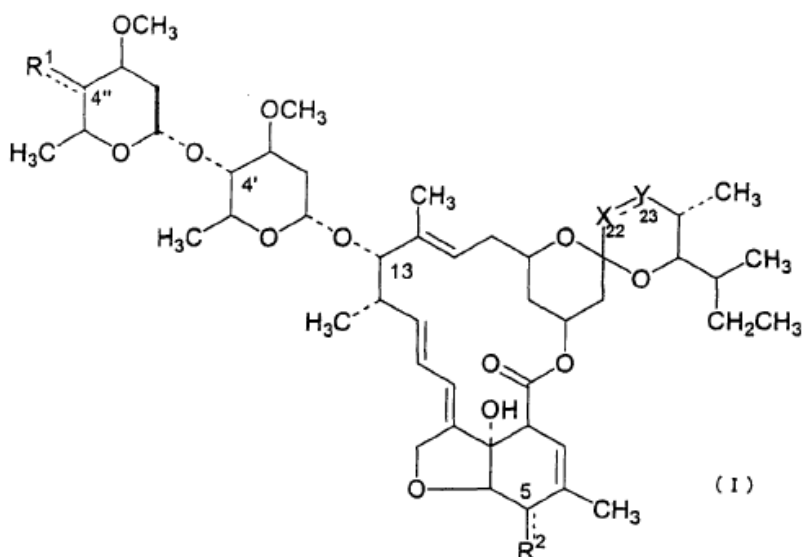
Hasta ahora, se han sintetizado diversos derivados para proporcionar derivados de avermectina que tienen mayor actividad. El documento EP-A-0 351 923 describe derivados de avermectina en los que al menos un sustituyente en el átomo de carbono en la posición 4" es hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino o alcanoilamino. El documento EP-A-0 401 029 describe derivados de ivermectina, en los que el átomo de carbono en la posición 4" está sustituido con un grupo metileno o es disustituido, en donde al menos un sustituyente siempre contiene un átomo de oxígeno directamente ligado con el carbono en la posición 4". Lo mismo se aplica para el documento WO 94/29328, en donde los sustituyentes unidos al átomo de carbono en la posición 4" son un átomo de halógeno, amino, N-alquilamino inferior, N,N-dialquilamino inferior, N-alcanoilamino inferior, N,Ndialcanoilamino inferior, trialquilsililoxi inferior, S(O)mR o -SCOR unido con un enlace simple; o el sustituyente está unido por un enlace doble y representa oxo o un grupo oximino, semicarbazono, tiosemicarbazono o hidrazono opcionalmente sustituido; o los sustituyentes presentes en el átomo de carbono 4" son un grupo hidroxilo en combinación con un grupo alquilo, alqueno o arilo. También en el documento US 4 833 168, siempre está presente un grupo hidroxilo en el átomo de carbono 4"). Sin embargo, estos derivados no tienen actividad antiparasitaria totalmente satisfactoria.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados de avermectina con actividad antiparasitaria.

A fin de hallar derivados de avermectina con mayor actividad antiparasitaria, los inventores de la presente invención sintetizaron diversos derivados usando avermectinas B1a y B2a como materiales de partida. Como resultado, los autores tuvieron éxito al obtener derivados representados por la siguiente fórmula general (I) que tienen alta actividad antiparasitaria. La presente invención se logró sobre la base de estos hallazgos.

La presente invención proporciona, a su vez, compuestos representados por la fórmula general (I) o sus sales:



30 en donde -X---Y- representa -CH=CH-, -CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH(R₁₃)-; una línea ---- entre R₁ y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace simple o doble;

una línea ---- entre R₂ y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple o doble;

1) cuando -X---Y- representa -CH=CH-,

la línea---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace doble;

5 R1 representa (R11)(R12)C [en donde R11 representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido; un grupo formilo; un grupo alcoxil inferior-carbonilo, el resto alquilo de dicho grupo alcoxycarbonilo inferior puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; -CH=N-OR3, en donde R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; un grupo alquenal inferior-oxycarbonilo; -CH=N-NH-CONH2; un grupo ciano; -COR4, en donde R4 representa un grupo hidroxilo o N(R5)(R6), en donde R5 y R6 forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente; un grupo vinilo sustituido con un grupo alquenal inferior-oxycarbonilo; -CO-S-CH2-CH2-NH-CO-Rx, en donde Rx representa un grupo alquilo inferior; o -CH=CH-COOH; y R12 representa un átomo de hidrógeno o, cuando R11 representa un grupo ciano, R12 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior]; cuando la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple, R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi; o cuando la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace doble, R2 forma un grupo carbonilo o un grupo hidroxima (-C(=NOH)) junto con el átomo de carbono en la posición 5;

2) cuando -X----Y- representa -CH2-C(=O)-,

15 la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace doble;

R1 representa (R11a)(R12a)C (en donde R11a representa un grupo alcoxi inferior-carbonilo, el resto alquilo de dicho grupo alcoxycarbonilo inferior puede estar sustituido con un grupo heterocíclico o -COOCH2CH=CH2; y R12a representa un átomo de hidrógeno); la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple; y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi;

20 3) cuando -X----Y- representa -CH2-CH2-, cuando la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace doble,

25 R1 representa (R11b)(R12b)C (en donde R11b representa un grupo ciano, un grupo carboxilo o un grupo alquenal inferior-oxycarbonilo; y R12b representa un átomo de hidrógeno); o cuando la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace simple, R1 puede representar un grupo carboximetilo o un grupo cianometilo; la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple; y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi;

4) cuando -X----Y- representa -CH2-CH(R13)-,

la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace doble;

30 R1 representa (R11c)(R12c)C [en donde R11c representa un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo alquenal inferior-oxycarbonilo; y R12c representa un átomo de hidrógeno]; R13 representa un grupo hidroxilo o un grupo alquil inferior-carboniloxi; la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple;

y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi.

35 Entre los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se prefieren aquellos en los que -X----Y- es -CH=CH- o sus sales.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, también se prefieren aquellos en los que -X----Y- representa -CH=CH- y R11 representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo ciano o -COR4, en donde R4 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad o sus sales.

40 Entre los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se prefieren aquellos en los que R2 es un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi o sus sales.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se prefieren aquellos en los que -X----Y- representa -CH2-CH2- o sus sales. Entre ellos, se prefieren aquellos en los que R11b representa un grupo ciano o un grupo carboxilo o sus sales.

45 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan medicamentos que comprenden como un ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula general (I) antes mencionada o su sal fisiológicamente aceptable. Los medicamentos se pueden administrar como antiparasitarios a un mamífero que incluye un ser humano.

50 De acuerdo con otros aspectos de la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula general (I) antes mencionada o su sal fisiológicamente aceptable como un ingrediente activo para usar como un agente antiparasitario.

Mejor modo de realización de la invención

De ahora en más, los compuestos representados por la fórmula general (I) se mencionan como los compuestos (I). Los compuestos de otros números de fórmula se abrevian de una manera similar.

En los compuestos (I) de la presente invención, -X---Y- representa -CH=CH-, -CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH(R₁₃)- (en cada fórmula, el átomo de carbono del lado izquierdo corresponde a X).

5 En los compuestos (I) de la presente invención, los compuestos, en donde R₂ es un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi cuando -X----Y- representa -CH=CH- y la línea ---- entre R₂ y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple, se mencionan como los compuestos (Ia) y aquellos en los que -X---Y- representa -CH=CH- y R₂ forma un grupo carbonilo o un grupo hidroxima junto con el átomo de carbono en la posición 5 se mencionan como los compuestos (Ic).

10 En los compuestos (I) de la presente invención, los compuestos en los que -X----Y representa -CH₂-C(=O)-, la línea --- entre R₂ y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple y R₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi se mencionan como los compuestos (Ib).

15 En los compuestos (I) de la presente invención, los compuestos en los que -X----Y- representa -CH₂-CH₂-, la línea -- -- entre R₂ y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple y R₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi se mencionan a veces en particular como "derivados de ivermectina". "Derivados de avermectina" mencionados en la memoria descriptiva incluyen los derivados de ivermectina antes mencionados.

20 En los compuestos (I) de la presente invención, los compuestos en los que -X----Y- representa -CH₂-CH(R₁₃)-, en donde R₁₃ representa un grupo hidroxilo o un grupo alquil inferior-carboniloxi, la línea ---- entre R₂ y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple y R₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi se mencionan a veces como los compuestos (Id).

25 En la definición de cada grupo en los compuestos (I), el grupo alquilo inferior puede ser cualquier grupo alquilo lineal, ramificado y cíclico C₁-C₈ o una combinación de ellos, con preferencia un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₈. El grupo alquilo inferior incluye, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclobutilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, y similares. Un resto alquilo inferior en grupos funcionales que tienen un resto alquilo inferior, tales como el grupo alcoxi inferior-carbonilo, grupo alcoxi inferior, grupo alquil inferior-carboniloxi y grupo tri(alquil inferior)sililoxi tiene el mismo significado que el definido en el grupo alquilo inferior antes mencionado, a menos que se mencione específicamente otra cosa. Los restos de alquilo inferior en el grupo tri(alquil inferior)sililoxi pueden ser iguales o diferentes.

30 Los ejemplos de un resto alqueno inferior en el grupo alqueno inferior-oxicarbonilo incluyen grupos alqueno lineales y ramificados C₂-C₆, por ejemplo, un grupo vinilo, grupo alilo, grupo metacrililo, grupo butenilo, grupo pentenilo, grupo hexenilo, y similares. La cantidad de enlaces dobles presentes en el grupo alqueno no está limitado en particular y es con preferencia uno.

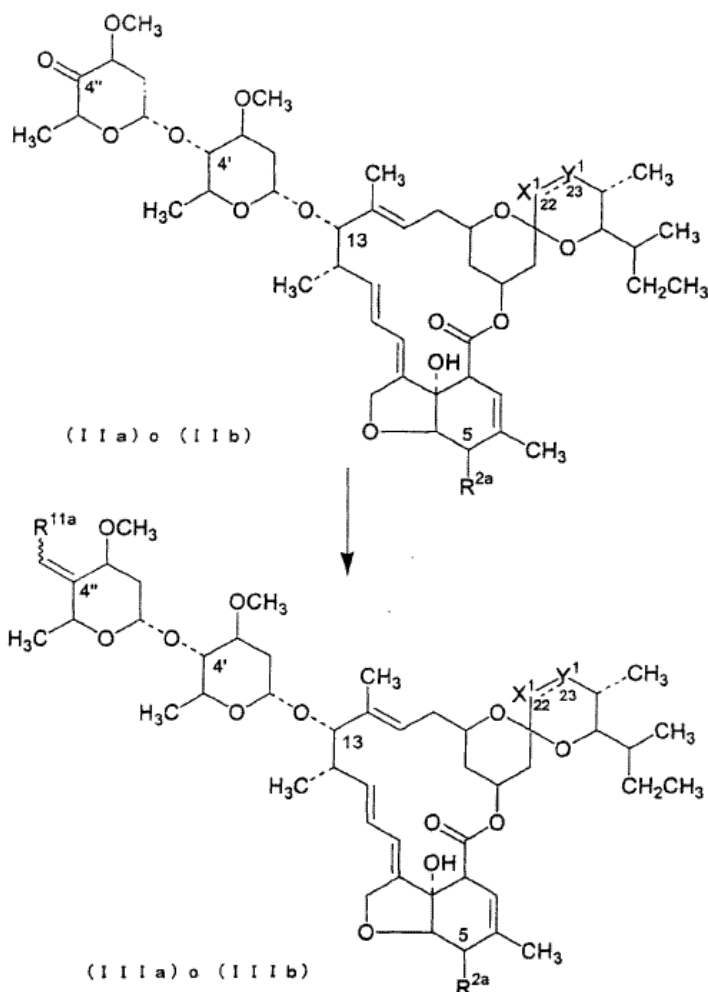
35 El grupo heterocíclico puede ser grupo heterocíclico aromático o alifático. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Más específicamente, los ejemplos incluyen un grupo piridilo, grupo pirrolilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo pirazinilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo y grupo oxazolilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen, por ejemplo, un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Más específicamente, los ejemplos incluyen un grupo pirrolidinilo, grupo tetrahydrofurilo y grupo tetrahidropirranilo.

El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluye un grupo morfolino, grupo tiomorfolino, grupo piperidino, grupo 1-piperazinilo y grupo 1-pirrolidinilo.

45 El tipo y el número del sustituyente del grupo alquilo sustituido no están limitados en particular. Con preferencia, el número de sustituyente va de 1 a 3 y los ejemplos incluyen un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno ("un átomo de halógeno" usado en la presente puede ser cualquier de átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo), un grupo amino, un grupo hidroxiamino, un grupo mono(alquil inferior)amino, un grupo mono(alcoxi inferior)amino, un grupo alcanoilamino, un grupo azida, un grupo heterocíclico (los ejemplos incluyen los ejemplificados para el grupo heterocíclico antes mencionado y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente), un grupo alcanoiloxi inferior, un grupo carboniloxi heterocíclico (es decir, heterociclo-C(=O)-O, en donde el resto heterocíclico tiene el mismo significado que el definido en el grupo heterocíclico antes mencionado y el resto heterocíclico puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior-carbonilo) y un grupo oxo heterocíclico como grupo tetrahidropirraniloxi.

55 En la definición del sustituyente del grupo alquilo inferior sustituido, un resto alquilo inferior del grupo mono(alquil inferior)amino, grupo mono(alcoxi inferior)amino, grupo alcanoilamino, grupo alcanoil inferior-oxi y grupo alcoxicarbonilo inferior tiene el mismo significado que el definido en el grupo alquilo inferior antes mencionado.

- Los ejemplos de la sal de los compuestos (I) incluyen sales por adición de ácidos, sales de metales, sales de amonio y sales por adición de amina orgánica. Los ejemplos de las sales por adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, maleatos, fumaratos y citratos. Los ejemplos de las sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio, sales de aluminio y sales de zinc. Los ejemplos de las sales de amonio incluyen sales de amonio y sales de tetrametilamonio y los ejemplos de las sales por adición de amina orgánica incluyen sales con morfolina y piperidina. Cuando se usa una sal del compuesto (I) como un ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se emplea con preferencia una sal fisiológicamente aceptable.
- 5
- 10 Las preparaciones de los compuestos (I) se explicarán más abajo.
- Las avermectinas B1a y B2a, que se usan como materiales de partida para los derivados de avermectina descritos en la presente invención, se aíslan del cultivo de *Streptomyces avermitilis* y son compuestos conocidos (publicación de patente japonesa no examinada (KOKAT) Nros. (Hei) 3-74397/1991 y 3-254678/1991 y USP 5.206.155, y similares).
- 15 En la presente invención, la 5-O-tri(alquil inferior)silil-4"-oxoavermectina B1a (compuestos (IIa)), que son materiales de partida para la preparación de los compuestos (Ia), se pueden sintetizar usando avermectina B1a como un material de partida de acuerdo con el método revelado en la publicación de patente japonesa examinada (KOKOKU) N.º (Hei) 6-33273/1994 o un método similar. Se modo específico, los compuestos (IIa) usados como el material de partida se pueden obtener sometiendo el grupo hidroxilo en la posición 5 de la avermectina B1a a tri(alquil inferior)sililación y luego oxidación del grupo hidroxilo en la posición 4". Los ejemplos de las oxidaciones distintas del método revelado en la publicación de patente japonesa examinada (KOKOKU) N.º (Hei) 6-33273/1994 incluyen oxidación con diclorofosfato de fenilo (PhOPOCl₂)/trietilamina (TEA)/dimetilsulfóxido (DMSO) en acetato de isopropilo, oxidación con perrutenato de tetrapropilamonio (Pr₄NRuO₄)/N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) en presencia de tamices moleculares 4A (MS4A) en cloruro de metileno y oxidación con complejo de trióxido de azufre/piridina en dimetilsulfóxido (DMSO).
- 20
- 25
- La 5-O-tri(alquil inferior)silil-4",23-dioxoavermectina B2a (compuestos (IIb)), que son materiales de aptida para la preparación de los compuestos (Ih), se puede obtener usando avermectina B2a como un material de partida de acuerdo con el método revelado en la publicación de patente japonesa no examinada (KOKAI) N.º (Hei) 3-74397/1991 o un método similar, método que comprende la etapa de producción de 5-O-tri(alquil inferior)sililavermectina B2a y la siguiente oxidación en las posiciones 23 y 4".
- 30
- En las siguientes preparaciones, cuando un grupo definido se cambia en condiciones para un método por aplicar o el grupo es inapropiado para llevar a cabo el método, los compuestos deseados se pueden obtener empleando introducción y eliminación de un grupo protector usado convencionalmente en la química orgánica de síntesis [ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981)].
- 35 Preparación 1
- Entre los compuestos (I), el compuesto en el que -X---Y- es -CH=CH- o -CH₂-C(=O)-, R1 es un grupo alcoxi inferior-carbonilmetilideno opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico, un grupo alquenil inferior-oxicarbonilmetilideno o un grupo cianometilideno y R2 es un grupo tri(alquil inferior)sililoxi (los compuestos (IIIa) y (IIIb)), se puede preparar por medio del proceso establecido más abajo:



(en el esquema, R^{11a} representa un grupo alcoxi inferior-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico, un grupo alqueni inferior-oxicarbonilo o un grupo ciano dentro de la definición de R¹¹; R^{2a} representa un grupo tri(alquil inferior)sililoxi dentro de la definición de R²; y -X¹---Y¹- representa -CH=CH- o -CH₂-C(=O)-.)

- 5 El compuesto (IIIa) o (IIIb) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIb) con 1 a 10 equivalentes de un compuesto (IV) representado por la fórmula: (RO)₂P(O)CH₂R^{11a}, en donde R representa un grupo alquilo inferior que tiene el mismo significado que el definido con anterioridad y R^{11a} tiene el mismo significado que el definido con anterioridad, en presencia de 1 a 10 equivalentes de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas.
- 10 Como disolvente inerte, se pueden usar tetrahidrofurano, éter, benceno, tolueno, y similares solos o como una mezcla de ellos. Los ejemplos de la base incluyen terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hexametildisilazano de litio y diisopropilamida de litio.

- 15 El compuesto (IIIa), en donde -X¹---Y¹- es -CH=CH-, R¹¹ es un grupo alcoxi inferior-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico y R² es un grupo tri(alquil inferior)sililoxi, también se puede obtener usando como un material de partida el compuesto (VIIa), en donde -X¹---Y¹ es -CH=CH-, R¹¹ es un grupo carboxilo y R² es un grupo tri(alquil inferior)sililoxi que se obtiene en la preparación 4 explicada más abajo.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VIIa) con un correspondiente alcohol inferior opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico o un éster de un correspondiente alcohol inferior opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de 0 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante un minuto a 3 días para preparar los compuestos deseados.

Como disolvente inerte, se pueden usar alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol y terc-butanol, tetrahidrofurano, éter, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, y similares. El correspondiente alcohol

ejemplos del agente de reducción incluyen borhidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio.

- 5 Los compuestos, en donde R11 es un grupo halometilo, se puede preparar tratando el compuesto obtenido con anterioridad, en donde R11 es un grupo hidroximetilo con un agente de halogenación en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas.

- 10 Como disolvente inerte, se pueden usar cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, éter, tetrahidrofurano, y similares solos o como una mezcla de ellos. Como el agente de halogenación, se pueden usar cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, y similares. Como la base, se pueden usar N-etildisopropilamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, y similares.

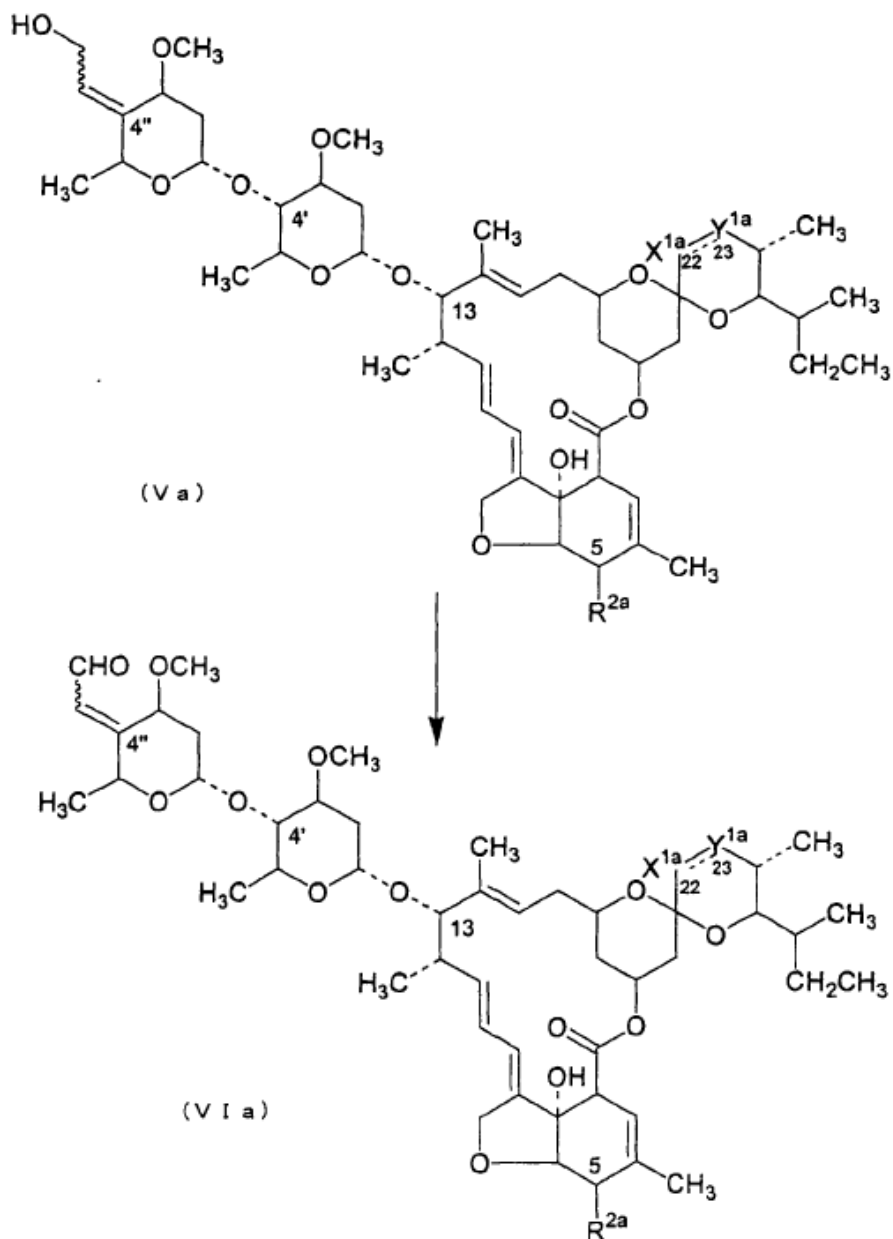
Los compuestos en los que R11 es un grupo aminometilo también se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto en el que R11 es un grupo halometilo con un agente de formación de azida en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas y llevando a cabo la reducción de una manera convencional.

- 15 Azida de sodio, azida de potasio, y similares se pueden usar como el agente de formación de azida.

Como disolvente inerte, se pueden usar éter, tetrahidrofurano, y similares solos o como una mezcla de ellos.

Preparación 3

Entre los compuestos (I), el compuesto en el que -X---Y- es -CH=CH-, R11 es un grupo formilo y R2 es un grupo trialkil inferior-sililoxi (el compuesto (VIa)), se puede preparar por medio del proceso establecido más abajo:



(En el esquema, R^{2a} y -X^{1a}---Y^{1a} tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad).

5 El compuesto (VIa) se puede obtener tratando el compuesto (Va) obtenido en la preparación 2 con un equivalente a una cantidad en exceso de un agente oxidante en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas.

Como disolvente inerte, se pueden usar agua, tetrahidrofurano, éter, benceno, hexano, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, terc-butanol, y similares solos o como una mezcla de ellos. Los ejemplos del agente oxidante incluyen clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, dióxido de manganeso y permanganato de potasio.

10 El compuesto (VIa), en donde el grupo alcoxi inferior-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico o el grupo alquenil inferior-oxicarbonilo se convierte en un grupo formilo, también se puede obtener controlando las condiciones de reacción para la reducción del grupo alcoxi inferior-carbonilo opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico o el grupo alquenil inferior-oxicarbonilo del compuesto (IIIa1) que se usa como un material de partida en la preparación 2. Los ejemplos del disolvente de reacción, el agente de reducción, equivalentes del agente de reducción, el tiempo de reacción y la temperatura de reacción para la reducción del compuesto (IIIa1) para obtener el compuesto (VIa) incluyen los ejemplificados en la preparación 2.

15

El compuesto en donde R11 es -CO-S-CH₂-CH₂-NH-CO-Rx (Rx tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) se puede preparar haciendo reaccionar luego el compuesto obtenido con anterioridad en donde R11 es un grupo carboxilo con HS-CH₂-CH₂-NH-CO-Rx (Rx tiene el mismo significado que el definido con anterioridad).

5 Para la preparación del compuesto en el que R11 es -CO-S-CH₂-CH₂-NH-CO-Rx (Rx tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) a partir del compuesto en el que R11 es un grupo carboxilo, la reacción se lleva a cabo en general en presencia de un agente de condensación y una base.

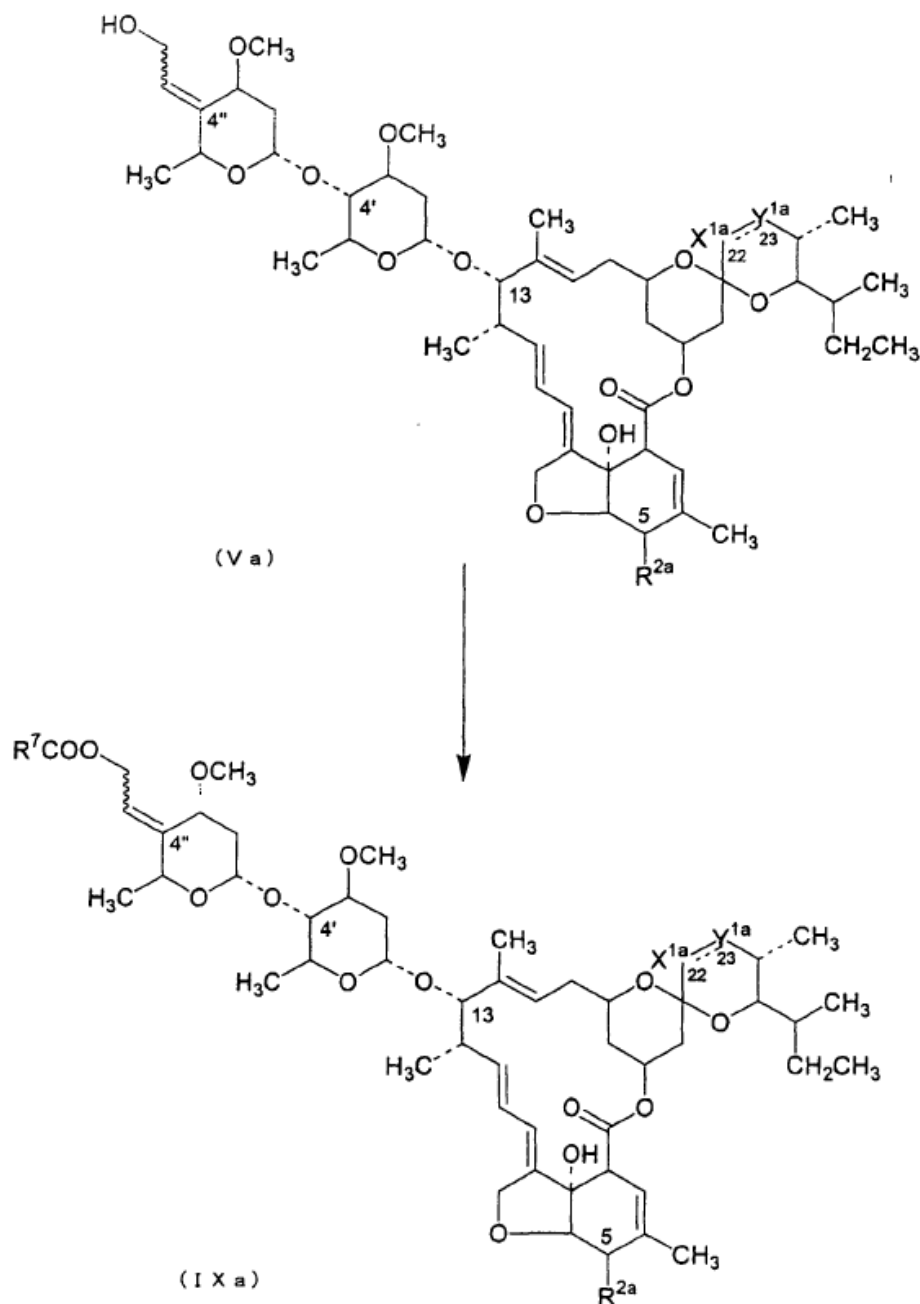
10 Los ejemplos del disolvente y la base usados en la preparación del compuesto en el que R11 es -CO-S-CH₂-CH₂-NH-CO-Rx (Rx tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) a partir del compuesto en el que R11 es un grupo carboxilo incluyen los disolventes inertes y las bases usados en la reacción de los compuestos (VIIa) y (XV) en la preparación 9 explicada más abajo.

Como el agente de condensación, se pueden utilizar hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio, y similares, así como los agentes de condensación utilizados en la reacción de los compuestos (VIIa) y (XV) en la preparación 9 explicada más abajo.

15 Los ejemplos del tiempo de reacción, la temperatura de reacción, equivalentes del reactivo, y similares para la preparación del compuesto en el que R11 es -CO-S-CH₂-CH₂-NH-CO-Rx (Rx tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) a partir del compuesto en el que R11 es un grupo carboxilo son similares a los usados en la reacción de los compuestos (VIIa) y (XV) en la preparación 9 explicada más abajo.

Preparación 5

20 Entre los compuestos (I), el compuesto en el que -X---Y- es -CH=CH-, R11 es un grupo alcanoil inferior-oximetilo o un grupo carboniloximetilo heterocíclico: heterociclo-C(=O)-O-CH₂-, en donde el resto heterocíclico tiene el mismo significado que el definido en el grupo heterocíclico antes mencionado y puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior-carbonilo y R2 es un grupo tri(alquil inferior)sililoxi (el compuesto (IXa)) se puede obtener por medio del siguiente método.



(en el esquema, R⁷ representa un grupo alquilo inferior o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior-carbonilo; R^{2a} y -X^{1a}---Y^{1a}- tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad. El grupo alquilo inferior, grupo heterocíclico, átomo de halógeno y grupo alcóxicarbonilo inferior en la definición de R⁷ tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad, respectivamente.)

El compuesto (IXa) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (Va) obtenido en la preparación 2 con un equivalente a una cantidad en exceso del compuesto (VIIIa) representado por la fórmula: R⁷COCl, en donde R⁷ tiene el mismo significado que el definido con anterioridad, en presencia o ausencia de un equivalente a una cantidad en exceso de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano y piridina, y los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina y dimetilaminopiridina.

El compuesto deseado (IXa) también se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (Va) con un equivalente a una cantidad en exceso del compuesto (VIIIb) representado por la fórmula: (R⁷CO)₂O, en donde R⁷ tiene el mismo

(en el esquema, R9 representa OR3, en donde R3 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad o NH-CONH2 y R2a y -X1a---Y1a- tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad.)

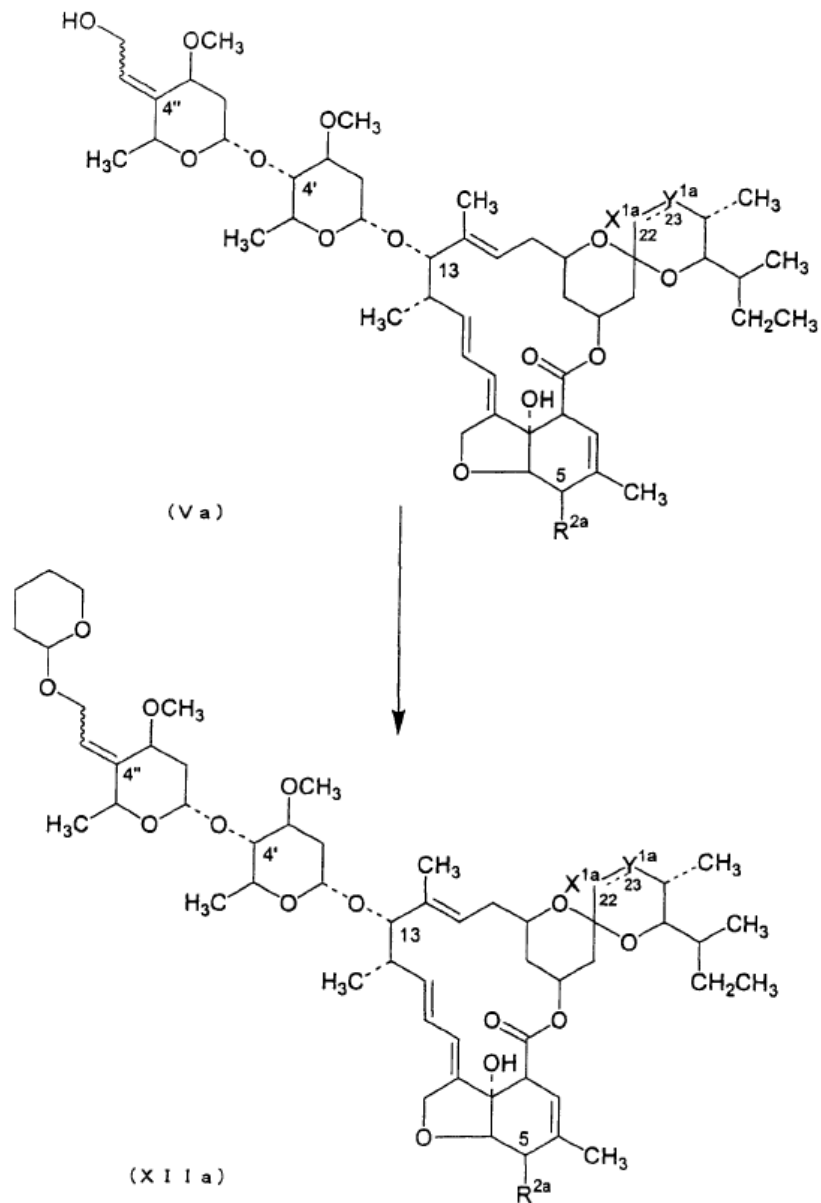
5 El compuesto (XIa) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VIa) con un equivalente a una cantidad en exceso del compuesto (X) representado por la fórmula: H2N-OR3, en donde R3 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad o una de sus sales (sus ejemplos incluyen sales por adición de ácido que tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) o un equivalente a una cantidad en exceso de una semicarbazida o una de sus sales (sus ejemplos incluyen sales por adición de ácido que tiene el mismo significado que el definido con anterioridad) durante 1 minuto a 24 horas en presencia o ausencia de un equivalente a una cantidad en exceso de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen metanol y etanol. Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina y dimetilaminopiridina.

10 El compuesto, en donde R11 es -CH2-NH-OR3, se puede preparar reduciendo el compuesto obtenido con anterioridad, en donde R11 es -CH=N-OR3. La reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un reactivo de reducción como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte tales como diclorometano, cloroformo y tetrahidrofurano.

15

Preparación 7

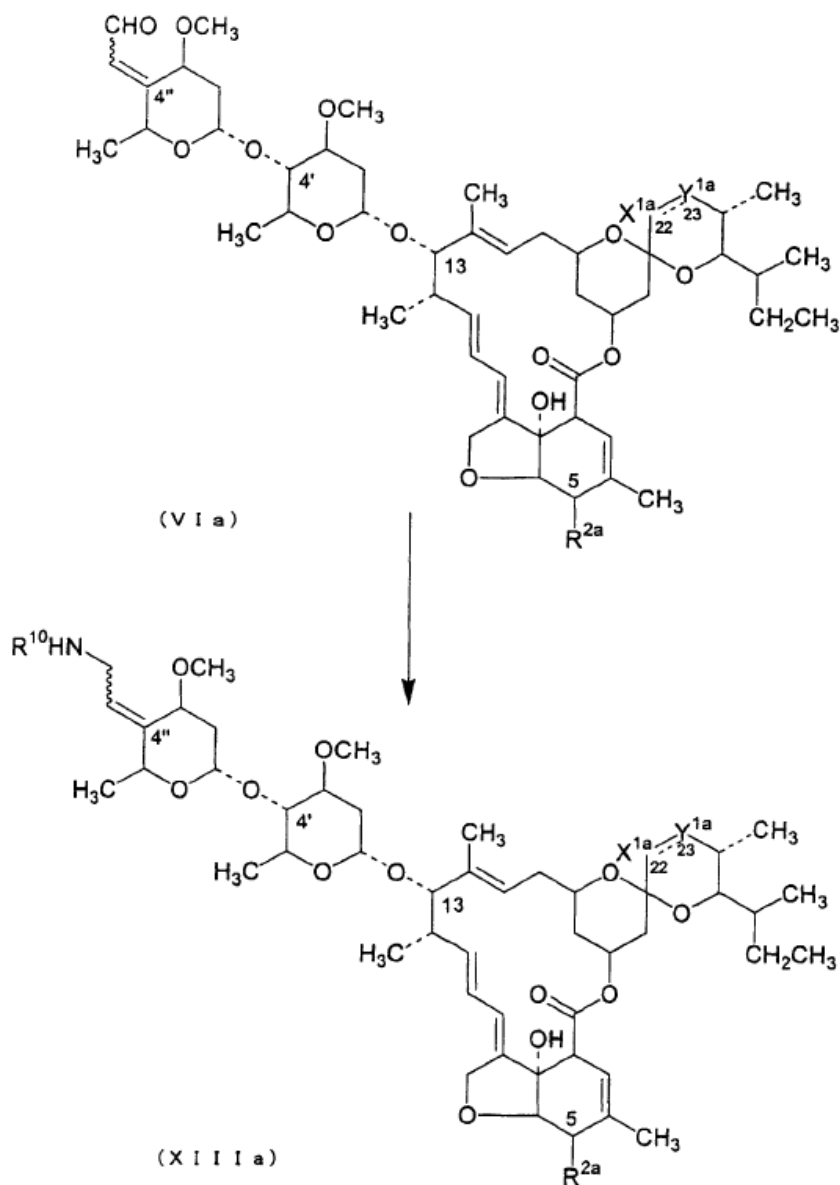
Entre los compuestos (I), el compuesto, en el que -X---Y es -CH=CH-, R11 es un grupo tetrahidropiraniioximetilo y R2 es un grupo tri(alquil inferior)sililoxi (el compuesto (XIIa)), se puede obtener usando el compuesto (Va) obtenido en la preparación 2 por medio del siguiente método.



(en el esquema, R_{2a} y -X^{1a}---Y^{1a}- tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad.) El compuesto (XIIa) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (Va) obtenido en la preparación 2 con un equivalente a una cantidad en exceso de dihidropirano en presencia de un catalizador ácido en un disolvente inerte. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico y p-toluensulfonato de piridinio. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo y cloruro de metileno.

Preparación 8

Entre los compuestos (I), el compuesto, en el que -X---Y- es -CH=CH-, R₁₁ es un grupo aminometilo o un grupo metilaminometilo y R₂ es un grupo tri(alquil inferior)siloxi (el compuesto (XIIIa)), se puede preparar usando el compuesto (VIa) obtenido en la preparación 3 como un material de partida por medio del siguiente método.



(en el esquema, R10 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R2a y -X1a---Y1a- tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad.)

5 El compuesto (XIIIa), en donde R10 es un átomo de hidrógeno se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VIa) con un equivalente a una cantidad en exceso de hexametildisilazano en presencia de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso de una sal metálica en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado durante 1 minuto a 24 horas y luego añadiendo un equivalente a una cantidad en exceso de un agente de reducción.

10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, metanol y etanol. Los ejemplos de la sal de metal incluyen cloruro de zinc, y los ejemplos del agente de reducción incluyen borhidruro de sodio, ácido fórmico, gas hidrógeno e hidruro de litio y aluminio.

En la preparación 8 explicada con anterioridad, el compuesto (XIIIa), en donde R10 es un grupo metilo, se puede obtener usando heptametildisilazano en lugar de hexametildisilazano.

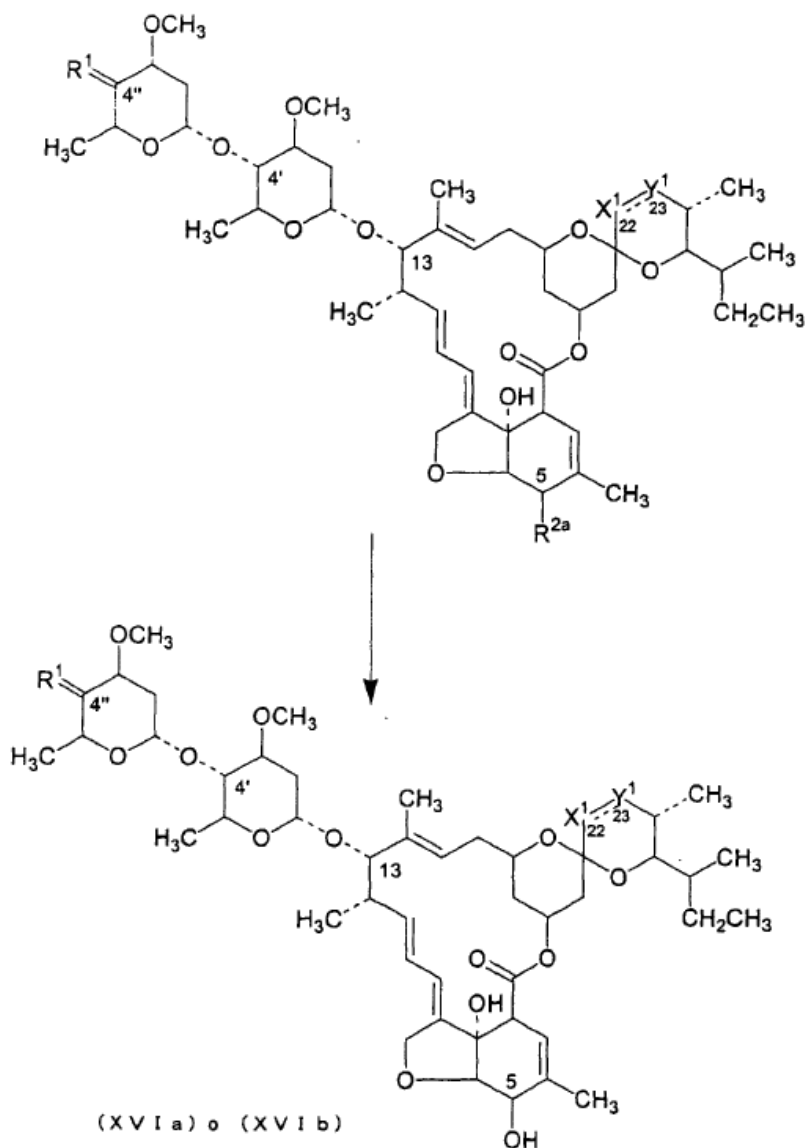
Preparación 9

15 Entre los compuestos (I), el compuesto, en el que -X---Y- es -CHCH-, R11 es CONR5R6, en donde R5 y R6 tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad y R2 es un grupo tri(alquil inferior)siloxi (el compuesto

Los ejemplos del agente de cloración incluyen oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo y bromuro de tionilo. Los ejemplos del disolvente inerte para la cloración incluyen cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno y benceno. Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción de condensación incluyen cloroformo, cloruro de metileno, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, metanol y etanol. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina y piridina.

Preparación 10

Entre los compuestos (I), el compuesto, en el que -X---Y es -CH=CH- o -CH₂-C(=O)- y R₂ es un grupo hidroxilo (los compuestos (XVIa) y (XVIb)), se puede obtener llevando a cabo una desprotección en la posición 5 de los compuestos obtenidos en las preparaciones 1 a 9 y otros métodos.



(en el esquema, R₁, R_{2a} y -X₁---Y₁- tienen los mismos significados que los definidos con anterioridad.)

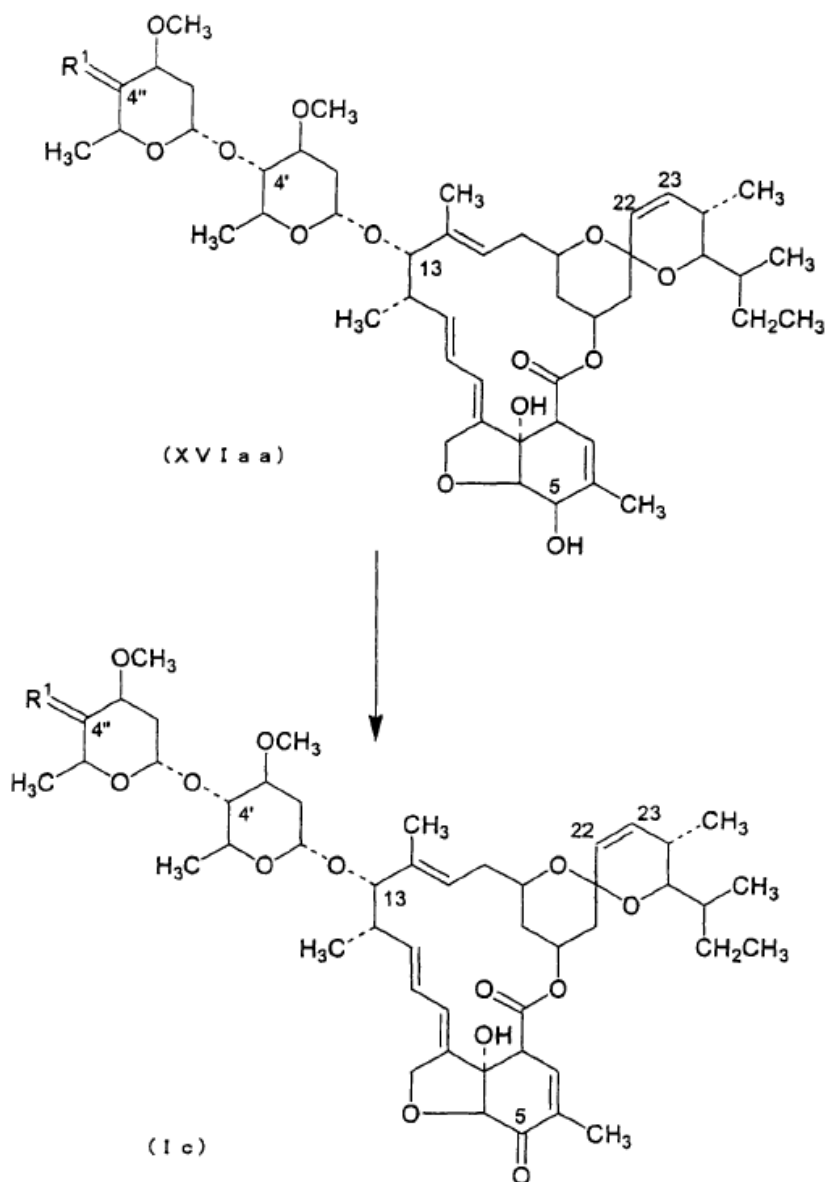
El compuesto (XVIa) o (XVIb) se puede obtener tratando el compuesto obtenido en las preparaciones 1 a 9 durante 1 minuto a 24 horas con una cantidad catalítica a una cantidad que sirve como un disolvente de un agente de desilación en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado.

Como disolvente inerte, se pueden usar tetrahidrofurano, éter, benceno, tolueno, piridina, acetato de isopropilo, y similares solos o como una mezcla de ellos. Los ejemplos del agente de desilación incluyen fluoruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico y complejo de fluoruro de hidrógeno/piridina.

- 5 El grupo tri(alquil inferior)siloxi en la posición 5 se convierte a veces en un grupo hidroxilo según las condiciones de reacción para la conversión de un grupo funcional en la otra posición.

Preparación 11

Entre los compuestos (I), el compuesto, en el que R2 representa un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono en la posición 5 (el compuesto (Ic)) se puede obtener oxidando el compuesto (XVIa), en donde -X---Y- es -CH=CH- entre los compuestos (XVIa) obtenidos en la preparación 10.



10

(en el esquema, R1 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad.)

El compuesto (Ic) se puede preparar tratando el compuesto (XVIa) con un equivalente a una cantidad en exceso de un agente oxidante en un disolvente inerte a una temperatura que va de -78 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado. La reacción se termina en general en 1 minuto a 2 días.

- 15 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Los ejemplos del agente oxidante incluyen dióxido de manganeso, clorocromato de piridinio, trióxido de cromo y dicromato de piridinio.

El compuesto, en donde R2 forma un grupo hidroxima junto con el átomo de carbono en la posición 5, se puede obtener haciendo reaccionar luego el compuesto resultante (Ic) con hidroxilamina o una de sus sales (los ejemplos de la sal incluyen sales por adición de ácido que tiene el mismo significado que el definido con anterioridad).

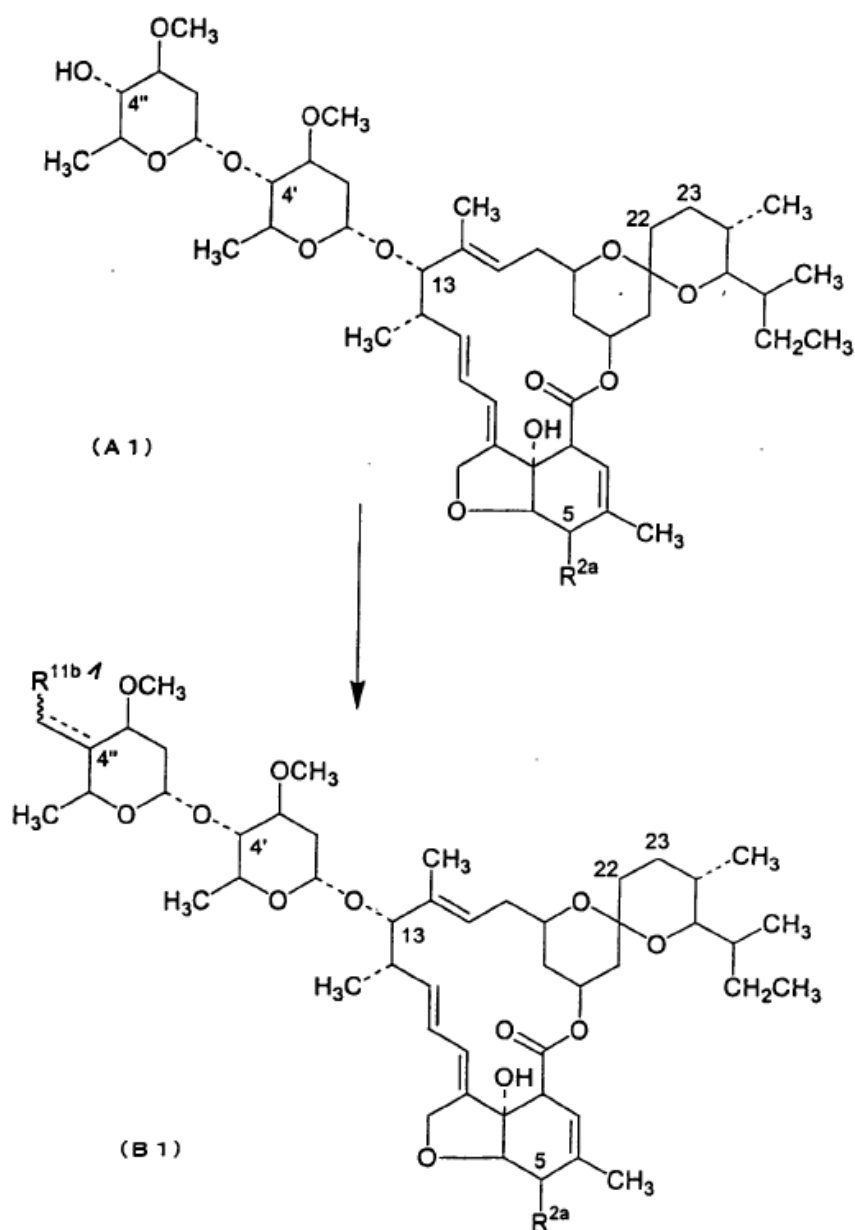
5 La reacción del compuesto (Ic) con hidroxilamina o una de sus sales se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte a una temperatura que va de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un punto de ebullición de un disolvente usado. La hidroxilamina o una de sus sales y la base se pueden usar en una cantidad equivalente a una cantidad en exceso. La reacción se termina en general en 1 minuto a 2 días.

10 Los ejemplos del disolvente inerte incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y propanol, éteres tales como éter y tetrahidrofurano e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, 2,6-dimetilpiridina, dimetilaminopiridina, trietilamina y diisopropilamina.

Preparación 12

El compuesto, en donde el enlace doble entre las posiciones 22 y 23 se reducen (derivados de ivermectina, los compuestos (B1)), se puede preparar por medio del método establecido más abajo.



Usando como un material de partida un derivado de ivermectina (A1), que es un compuesto conocido o se puede preparar por medio de un método similar a los métodos conocidos, el correspondiente compuesto de carbonilo se puede obtener por oxidación en la posición 4" de acuerdo con un método convencional. El compuesto (B1) se puede obtener usando el compuesto resultante para una reacción con el compuesto representado por la fórmula:

5 (RO)₂P(O)CH₂R¹¹b₁, en donde R tiene el mismo significado que el definido con anterioridad y R¹¹b₁ representa un grupo ciano o un grupo alquenal inferior-oxicarbonilo de una manera similar a la descrita en la preparación 1.

Para la preparación del compuesto en el que R¹¹b₁ es un grupo carboxilo entre los compuestos (B1), el compuesto en el que R¹¹b₁ un grupo ciano o un grupo alquenal inferior-oxicarbonilo entre los compuestos (B1) se usa como un material de partida y se somete a una reacción de una manera similar a la preparación 4.

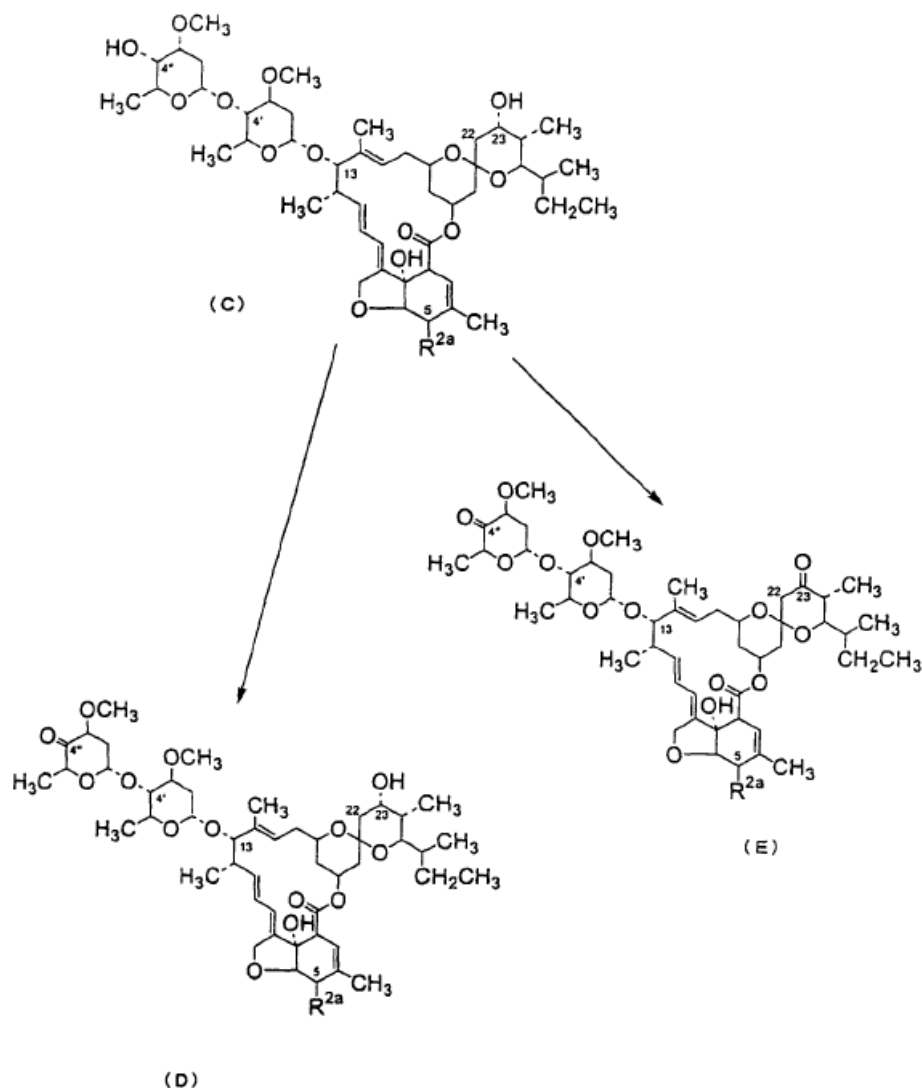
10 El compuesto, en donde R¹ es un grupo cianometilo o un grupo carboximetilo y -X---Y- es -CH₂-CH₂- se puede preparar reduciendo catalíticamente el compuesto obtenido en la preparación 1, en donde R¹¹ es un grupo ciano o el compuesto obtenido en la preparación 4, en donde R¹¹ es un grupo carboxilo durante 1 minuto a 100 horas en presencia de un catalizador tales como cloruro de trifetilfosfinarodio y una fuente de hidrógeno tales como hidrógeno y formiato de amonio en un disolvente tales como benceno a una temperatura que va de 0 °C a un punto de ebullición de un disolvente usado.

15

La desprotección del grupo hidroxilo en la posición 5 en los compuestos anteriores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en la preparación 10.

Preparación 13

20 El compuesto, en donde sólo el grupo hidroxilo en la posición 4" del derivado de avermectina B2a (el compuesto (C)) se oxida en el correspondiente grupo carbonilo (el compuesto (D)) o aquel en donde los grupos hidroxilo en las posiciones 4" y 23 de los compuestos (C) se oxidan en los correspondientes grupos carbonilo, respectivamente (el compuesto (E)), se puede preparar tratando el compuesto (C) con un reactivo de oxidación apropiado.



(en el esquema, R_{2a} tiene el mismo significado que el definido con anterioridad.)

5 El compuesto, en donde R₁₁ es un grupo ciano o un grupo carboxilo, se puede preparar tratando el compuesto (D) en donde sólo el grupo hidroxilo en la posición 4' se oxida en el correspondiente grupo carbonilo de una manera similar a la de la preparación 1 ó 4.

La desprotección del grupo hidroxilo en la posición 5 en los compuestos anteriores se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito en la preparación 10.

Preparación 14

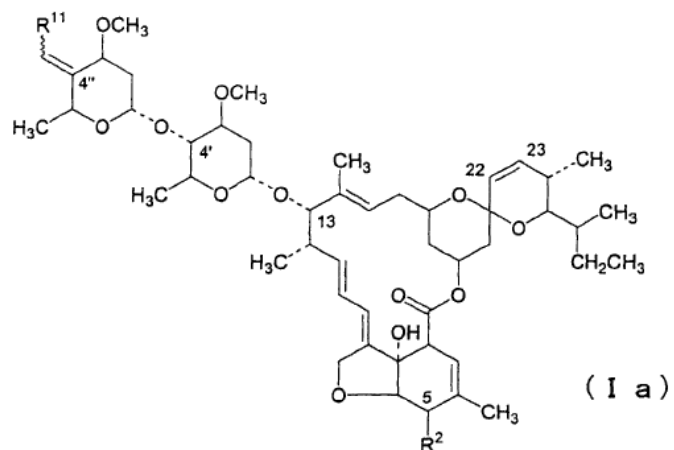
10 Entre los compuestos (I), el compuesto (F), en donde -X---Y- es -CH₂-CH(OH)- y R_{11c} es un grupo ciano, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo alquénil inferior-oxicarbonilo, se puede preparar usando el compuesto (D) obtenido en la preparación 13 como un material de partida de una manera similar a la de la preparación 1.

Preparación 15

15 Entre los compuestos (I), el compuesto (G), en donde -X---Y- es -CH₂-CH(R_{13a})-, en donde R_{13a} representa un grupo alquil inferior-carbonilo que tiene el mismo significado que el definido con anterioridad y R_{11c} es un grupo ciano, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo alquénil inferior-oxicarbonilo, se puede preparar usando el compuesto (F) obtenido en la preparación 14 como un material de partida de una manera similar a la de la preparación 5 (es decir, alcanoilación inferior del grupo hidroxilo).

Preparación 16

- 5 Entre los compuestos (I), el compuesto (H) en donde -X---Y- es -CH₂CH(R13)-, en donde R13 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad y R11c es un grupo carboxilo, se puede preparar hidrolizando el compuesto (F) o (G), en donde -X---Y- es -CH₂-CH(R13)-, en donde R13 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad y R11c es un grupo ciano, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo alquenal inferior-oxicarbonilo de una manera convencional.
- Los métodos antes mencionados son típicos ejemplos de las preparaciones de los compuestos (I) y las preparaciones de los compuestos (I) no están limitados a los explicados con anterioridad. Los expertos en el arte pueden comprender con facilidad que los compuestos de la presente invención se puede preparar por otros métodos y los compuestos (I) también se puede obtener llevando a cabo los métodos anteriores en una combinación apropiada o con una modificación o alteración apropiada, de ser necesario.
- 10 Además, los compuestos (I) también se pueden obtener por medio de una combinación apropiada de los métodos para convertir un grupo funcional que se utilizan usualmente en el campo de la química orgánica de síntesis. Por ejemplo, el compuesto en el que R2 es un grupo metoxi se puede preparar por una mutilación convencional del grupo hidroxilo del correspondiente compuesto en donde R2 es un grupo hidroxilo. De modo similar, el compuesto en el que R2 es un grupo alcoxi inferior se puede preparar por alquilación. Para convertir los grupos funcionales, se pueden realizar las conversiones deseadas de grupos funcionales de modo eficaz protegiendo grupos funcionales apropiados por medio de métodos de protección y desprotección usados de modo convencional en el campo de la química orgánica de síntesis [por ejemplo, ver Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1981)], de ser necesario.
- 15 Los ejemplos específicos de la preparación antes mencionada y otras preparaciones se describen en los Ejemplos y, conforme a ello, un experto en el arte puede preparar cualquier compuesto que entre dentro del compuesto (I) haciendo referencia a las explicaciones generales anteriores y explicaciones específicas en los Ejemplos y eligiendo de forma apropiada los materiales de partida, los reactivos y las condiciones de reacción y añadiendo una alteración o modificación apropiadas, de ser necesario.
- 20 La purificación de los compuestos deseados en las preparaciones antes mencionadas se pueden preparar por medio de una combinación apropiada de métodos usados comúnmente en el campo de la química orgánica de síntesis, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización y diversas cromatografías, y similares. Los intermediarios de síntesis se pueden someter a una siguiente reacción sin purificación.
- Los isómeros tales como regioisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isómeros ópticos pueden existir como los compuestos (I). Cualquier isómero posible y sus mezclas en cualquier proporción entran dentro del alcance de la presente invención. Cuando un enlace de un grupo funcional que sustituye en un átomo de carbono formando un enlace doble está representado por una línea ondulada en la memoria descriptiva, significa que el compuesto es un compuesto E o Z o una de sus mezclas.
- 30 Para la preparación de una sal del compuesto (I), una sal resultante se puede purificar, per se, cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal. Cuando se obtiene un producto en una forma libre, una sal se puede aislar y purificar después de disolver o suspender el producto en un disolvente apropiado y añadir un ácido o una base para formar una sal. Los compuestos (I) y sus sales pueden existir en las formas de aductos con agua o diversos disolventes (es decir, hidratos o solvatos) y estos aductos también entran dentro del alcance de la presente invención. Más aún, cualquier forma de cristal también entra dentro del alcance de la presente invención.
- 35 Los ejemplos específicos de los compuestos (I) obtenidos de acuerdo con la presente invención se muestran en las Tablas 1 a 8. Sin embargo, los compuestos de la presente invención no están limitados a estos ejemplos. En las tablas, OTBDMS representa terc-butildimetilsililoxi (OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃) y (a) y (b) representan dos isómeros en base al grupo hidroxilo del resto oxima (compuestos 9 y 10 y compuestos 12 y 13) o dos isómeros en base a exometileno en la posición 4" (compuestos 18 y 19). Los isómeros adicionados por (a) representan aquellos que tienen un mayor valor R_f (menor polaridad) y los isómeros adicionados por (b) representan aquellos que tienen un menor valor R_f (mayor polaridad) en cromatografía de capa fina. Como disolvente de producción, se usó uno de los siguientes disolventes.
- Tolueno/acetona - 4/1
- Tolueno/acetato de etilo = 6/1
- 50 Tabla 1



Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
1	CO ₂ CH ₂ CH ₃	OTBDMS
2	CO ₂ CH ₂ CH ₃	OH
3	CH ₂ OH	OTBDMS
4	CH ₂ OH	OH
5	CHO	OTBDMS
6	CO ₂ CH ₃	OTBDMS
7	CO ₂ CH ₃	OH
8	CHO	OH
9	CH=N-OH(a)	OH
10	CH=N-OH(b)	OH

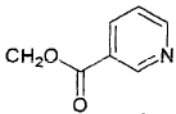
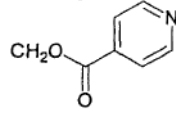
Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
11	CH ₂ NHCH ₃	OH
12	CH=N-OCH ₃ (a)	OH
13	CH=N-OCH ₃ (b)	OH
14	CH ₂ NH ₂	OTBDMS
15	CN(a)	OTBDMS
16		OTBDMS
17		OTBDMS
18	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂ (a)	OTBDMS
19	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂ (b)	OTBDMS
20	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OH

Tabla 1 (continuación)

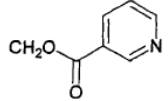
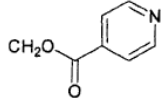
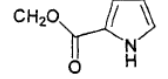
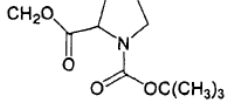
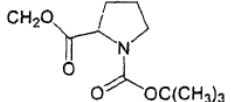
Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
21		OH
22	CH=N-NHCONH ₂	OH
23	CN	OH
24	COOH	OTBDMS
25	COOH	OH
26		OH
27		OH
28		OTBDMS
29	CN(b)	OTBDMS
30		OH

Tabla 1 (continuación)

Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
31		OH
32	CH ₂ OCOCH ₃	OTBDMS
33		OTBDMS
34		OH
35		OTBDMS
36		OH
37		OH

Tabla 2

(I c)

Compuesto N.º	R ¹¹
38	CHO
39	CH ₂ OH

Tabla 3

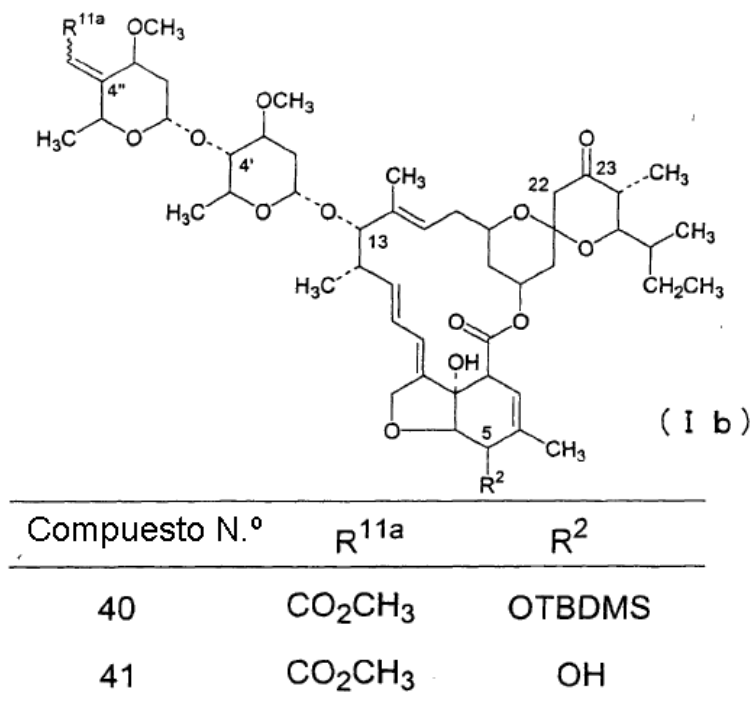


Tabla 4

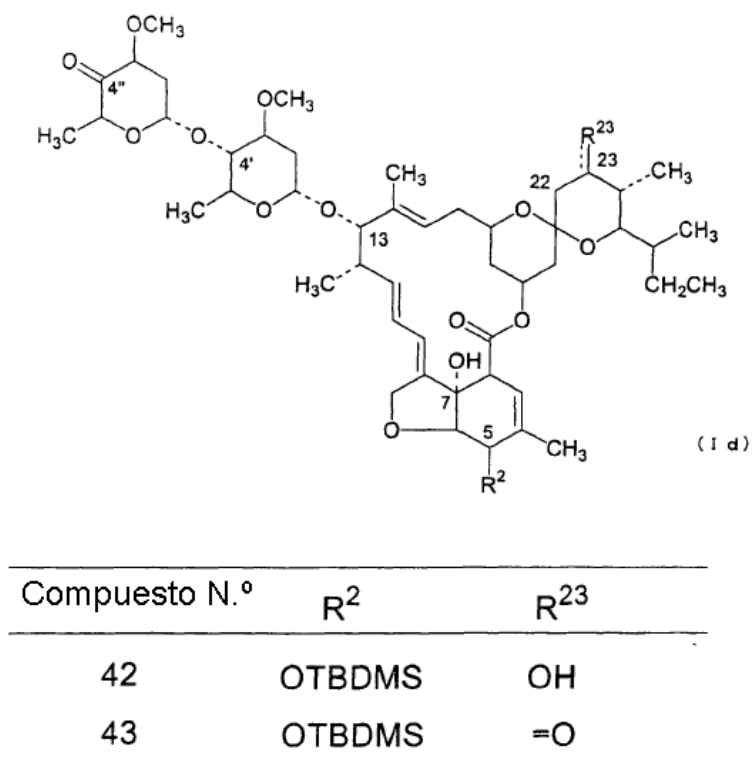
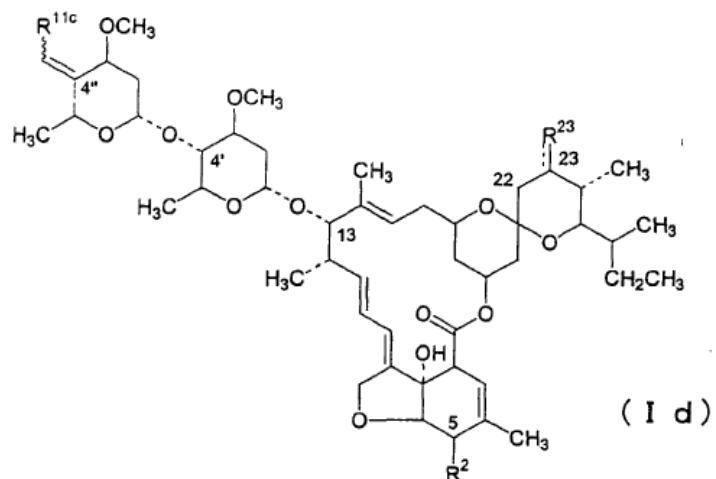
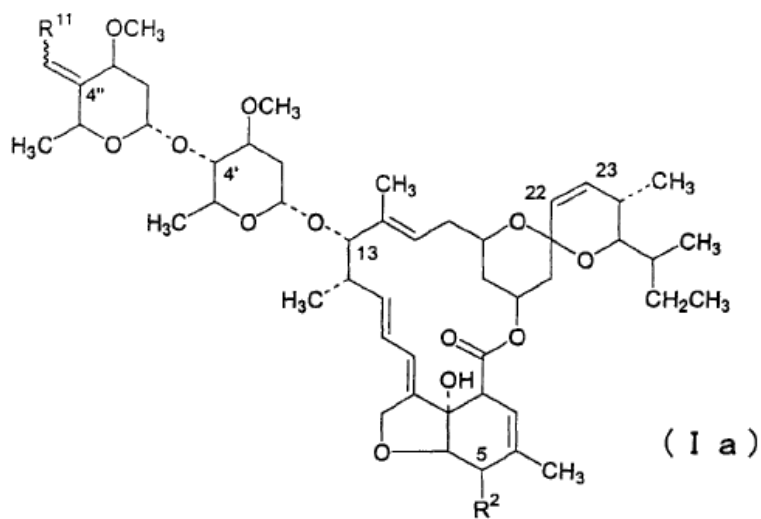


Tabla 5



Compuesto N.º	R ^{11c}	R ²	R ²³
44	CO ₂ CH ₃	OTBDMS	=O
45	CO ₂ CH ₃	OH	=O
46	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OTBDMS	=O
47	COOH	OH	OH
48	CN	OH	OH
49	CN	OH	OCOCH ₃
50	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OTBDMS	OH
51	COOH	OTBDMS	OH
52	COOH	OH	OCOCH ₃
78	CO ₂ CH ₃	OH	OH

Tabla 6





Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
53	CH ₂ OCO- 	=O
54	CN	=O
55	CH ₂ OCO- 	=N ~OH
56	CN	=N ~OH
57	COOH	=O
58	COOH	=N ~OH
61	COO ^t Bu	OTBDMS
63	COO ^t Bu	OH

Tabla 6 (continuación)

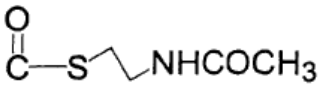
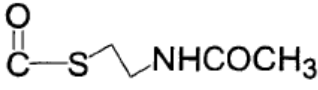
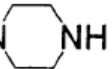


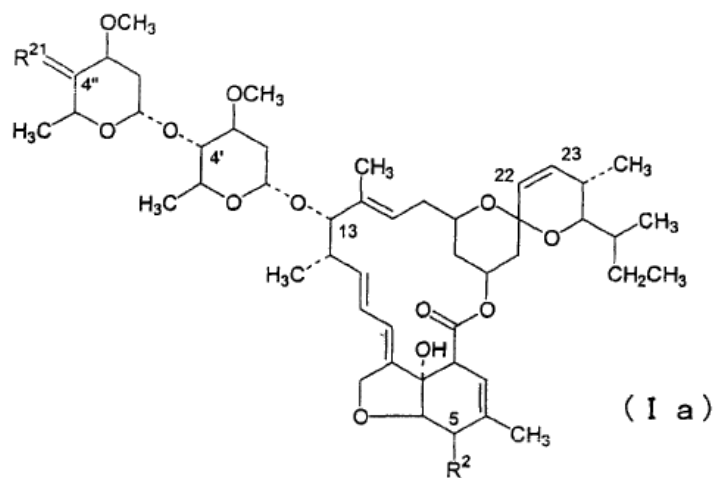
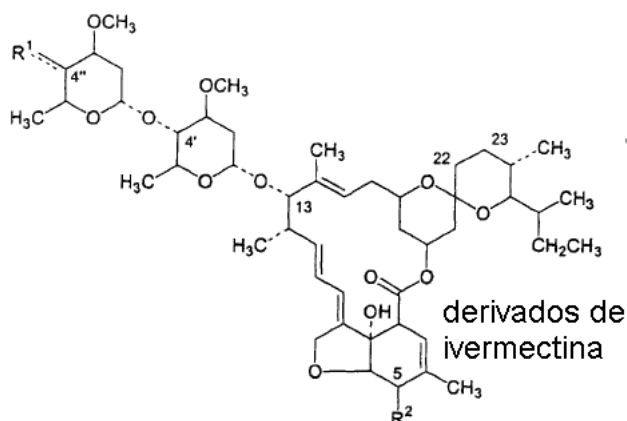
Compuesto N.º	R ¹¹	R ²
65	CH=CHCO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OTBDMS
66	CH=CHCOOH	OH
67		OTBDMS
68		OH
69	CH ₂ NHOCH ₃	OH
70	CH ₂ Cl	OTBDMS
71	CH ₂ Cl	OH
72	CH ₂ NH ₂	OTBDMS
73	CH ₂ NH ₂	OH
74	CH ₂ -N  NH	OH
75	CH ₂ -N  O	OH
76	CH ₂ -N 	OH
77	CH ₂ NHCOCH ₃	OH

Tabla 7



Compuesto N.º	=R ²¹	R ²
59		OTBDMS
60		OTBDMS
62		OH
64		OH

Tabla 8



Compuesto N.º	R ¹	R ²
79	OH	OTBDMS
80	=O	OTBDMS
81	=CHCO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OTBDMS
82	=CHCO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	OTBDMS
83	=CHCN	OTBDMS
84	=CHCN	OTBDMS
85	=CHCOOH	OH
86	=CHCN	OH
87	CH ₂ COOH	OH
88	CH ₂ CN	OH

5 Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se pueden usar una o varias sustancias seleccionadas del grupo que consiste en los compuestos en la forma libre y sus sales fisiológicamente aceptables y sus hidratos y sus solvatos. Cualquier mezcla de isómeros o un isómero en una forma pura se puede utilizar. El medicamento de la presente invención se proporciona, en general, en la forma de una composición farmacéutica que comprende uno o varios aditivos farmacéuticos y la sustancia antes mencionada como un ingrediente activo. La vía de administración no está limitada en particular y el medicamento se puede administrar de forma oral usando preparaciones tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, jarabes y polvos o se puede administración por vía parenteral por medio de inyección, administración intrarrectal, administración transdérmica o similares. Las formulaciones farmacéuticas apropiadas para administración oral o parenteral son bien conocidas para expertos en la técnica y pueden seleccionar apropiadamente aditivos farmacéuticos apropiados para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas.

15 El medicamento de la presente invención se puede aplicar a diversas enfermedades parasitarias y los tipos de la enfermedad parasitaria no están limitados en particular. El medicamento de la presente invención se puede aplicar a un ser humano o un mamífero distinto de un ser humano. Cuando el medicamento se aplica a un mamífero distinto de un ser humano, el medicamento se puede administrar como una composición farmacéutica o, de modo alternativo, una composición farmacéutica o la composición farmacéutica o el ingrediente activo antes mencionado en sí se puede añadir a un alimento. El compuesto de la presente invención se puede aplicar como pesticidas tales como un agente para controlar insectos dañinos tales como moscardones, cucarachas, pulgas, y similares.

20

Ejemplos

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

5 Los datos analíticos de los compuestos descritos en los ejemplos se midieron usando el siguiente aparato. El número y la estructura de los compuestos son los mismos que los descritos en la Tabla 1 a 8 indicados con anterioridad.

IR: Horiba FT-210

RMN: JEOL (Nippon Denshi) JMN-EY270

MS: JEGL (Nippon Denshi) JMS-AX505

10 La solución A usada en los siguientes ejemplos es una solución que se obtiene mezclando 10 ml de complejo de fluoruro de hidrógeno/piridina, 6 ml de piridina y 12 ml de tetrahidrofurano y se almacena en un recipiente de polipropileno a menos de -10 °C.

15 Entre los materiales de partida usados en los siguientes ejemplos, la 5-terc-butildimetilsililoxiavermectina B2a (5-O-terc-butildimetilsililavermectina B2a) se describe en Tetrahedron Letters, Vol. 31, pp. 3625-3528 (1990) y J. Med. Chem., Vol. 25, pp. 658-663 (1982) y 5-terc-butildimetilsililoxi-7-trimetilsililoxiavermectina B1a se describe en la patente U. S. N.º 4.895.837.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de 5-O-terc-butildimetilsilil-4",23-dioxoavermectina B2a (compuesto [a])

20 En 3,5 ml de acetato de isopropilo, se disolvieron 1,12 g de 5-O-terc-butildimetilsililavermectina B2a y se añadieron 0,65 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y 1,5 ml de trietilamina a la solución bajo atmósfera de gas de nitrógeno a -30 °C. Una solución de 0,6 ml de diclorofosfato de fenilo en 1,5 ml de acetato de isopropilo se añadió lentamente y gota a gota y la mezcla se agitó bajo atmósfera de gas de nitrógeno a menos de -20 °C durante 1 hora y 30 minutos.

25 A continuación, una solución acuosa al 1% de ácido fosfórico se añadió a ello y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando disolventes eluyentes de hexano/acetato de etilo = 4/1 a 2/1 para dar 610 mg del compuesto [a] en un rendimiento del 55%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₄O₁₅Si [M+Na]⁺ 1023,5477, exp.: 1023,5507

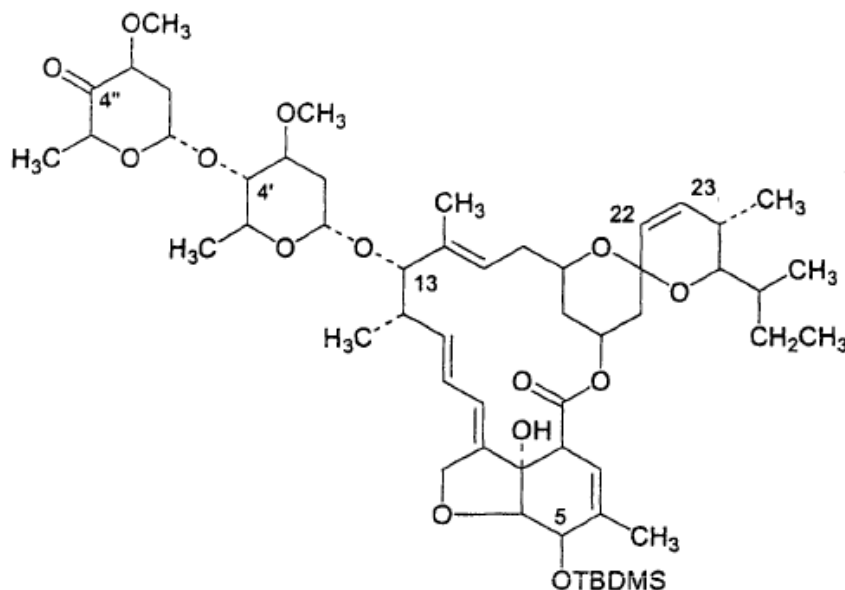
IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3469, 2962, 2933, 1739, 1724, 1452, 1124, 1054, 1006, 989

30 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,76 (1H, m), 5,70 (2H, m), 5,48 (1H, s), 5,30 (1H, s), 5,26 (1H, m), 4,90 (1H, t, J = 7,3Hz), 4,73 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,64 (1H, d, J = 15,8Hz), 4,53 (1H, d, J = 16,1Hz), 4,38 (2H, m), 4,15 (1H, m), 3,98 (1H, s), 3,89 (1H, br.s), 3,77 (1H, d, J = 5,6Hz), 3,46 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 8,9Hz), 1,76 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,09 (6H, s)

35 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,9, 205,8, 173,7, 140,1, 137,5, 137,3, 135,4, 124,8, 119,2, 117,6, 117,1, 100,5, 97,9, 94,7, 81,7, 81,0, 80,2, 80,0, 79,0, 77,9, 76,4, 70,6, 69,3, 68,1, 67,7, 67,6, 66,8, 60,3, 58,2, 56,3, 51,3, 46,3, 45,6, 40,3, 39,4, 39,3, 35,9, 35,8, 34,4, 33,7, 27,2, 25,7, 25,7, 25,7, 20,2, 19,9, 18,3, 15,0, 13,8, 12,3, 11,5, 8,6, -4,7, -5,0

Ejemplo 1: Preparación del compuesto 1

40 A 0,5 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 0,1 ml de dietilfosfonoacetato de etilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 235 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavermectina B1a representada por la siguiente fórmula disuelta en 0,8 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 8/1 ~ 4/1 ~ 2/1 ~ 1/1 para dar 72 mg del compuesto 1 con un rendimiento del 29%.



HR-FAB-MS: calculado; C₅₈H₉₀O₁₅Si[M+Na]⁺ 1077,5946, exp.: 1077,5947

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,82 (1H, s), 5,73 (3H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,43 (1H, m), 5,33 (1H, m), 5,31 (1H, d, J = 7,7Hz), 5,13 (1H, s), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 2,9Hz), 4,67 (1H, d, J = 14,8Hz), 4,56 (1H, d, J = 14,8Hz), 4,48 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,2Hz), 3,91 (1H, s), 3,44 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,77 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,11 (6H, s)

Ejemplo 2: Preparación del compuesto 2

En 1,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 50 mg del compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 1, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Piridina se añadió en un baño de hielo y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió para neutralización y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/2-propanol = 85/15 ~ 4/1 ~ 3/1 para dar 27 mg del compuesto 2 con un rendimiento del 62%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₂H₇₆O₁₅ [M+Na]⁺ 963,5081, exp.: 963,5082

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3482, 2969, 2933, 1720, 1654, 1457, 1382, 1159, 1120, 991

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,82 (1H, s), 5,73 (3H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,40 (3H, m), 5,13 (1H, s), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 2,9Hz), 4,46 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,01 (1H, s), 3,44 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,85 (3H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 165,8, 156,4, 139,5, 138,1, 137,9, 136,3, 135,1, 127,7, 124,6, 120,4, 118,2, 118,0, 117,1, 96,2, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,2, 79,0, 78,9, 74,8, 70,1, 68,4, 68,3, 68,3, 68,1, 67,7, 67,4, 60,3, 57,1, 56,4, 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 33,4, 30,5, 27,5, 20,1, 19,9, 19,3, 17,9, 16,3, 15,0, 14,2, 12,9, 12,0

Ejemplo 3: Preparación del compuesto 3

En 1,5 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 164 mg del compuesto 6 obtenido en el Ejemplo 6, se añadieron gota a gota 0,55 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hidruro de diisobutilaluminio a -78 °C y luego la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Metanol se añadió para inactivar el exceso de reactivo y también se añadieron celite y sulfato de sodio decahidrato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de cloruro de metileno/tetrahidrofurano = 20/1 ~ 10/1 ~ 6/1 para dar 132 mg del compuesto 3 con un rendimiento del 83%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₈O₁₄Si [M+Na]⁺ 1035,5840, exp.: 1035,5841

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3477, 2962, 2931, 1735, 1718, 1459, 1380, 1160, 1124, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,70 (5H, m), 5,51 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,36 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,58 (2H, q, J = 4,8Hz), 4,39 (2H, m), 4,27 (3H, m), 3,93 (1H, s), 3,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0Hz), 0,89 (9H, s), 0,10 (6H, s)

5 Ejemplo 4: Preparación del compuesto 4

En 1 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 87 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadió 1 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 49 mg del compuesto 4 con un rendimiento del 64%.

10 HR-FAB-MS: calculado; C₆₀H₇₄O₁₄[M+Na]⁺ 921,4976, exp.; 921,4922

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3465, 2967, 2933, 1735, 1718, 1457, 1378, 1180, 1118, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,88 (1H, m), 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,37 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (2H, s), 3,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz)

15 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 141,6, 139,5, 138,1, 137,9, 136,3, 135,1, 127,7, 125,9, 124,7, 120,4, 118,3, 118,0, 96,7, 95,7, 95,0, 81,9, 80,4, 79,9, 79,0, 74,9, 73,2, 68,4, 68,3, 68,3, 67,7, 67,5, 67,1, 58,4, 56,9, 55,8, 45,7, 40,4, 39,8, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 33,2, 30,6, 27,5, 20,2, 19,9, 18,2, 18,0, 16,4, 15,1, 12,9, 12,0 (un pico no se observó debido a la superposición con otro pico).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5

20 En 3 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 791 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 0,8 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se pasó a través de una columna de gel de sílice seca y la columna de gel de sílice se lavó con éter dietílico. La solución resultante de éter dietílico se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 4/1 ~ 2/1 ~ 1/1 para dar 628 mg del compuesto 5 con un rendimiento del 80%.

25 HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₆O₁₄Si [M+Na]⁺ 1033,5684, exp.; 1033,5740

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3444, 2962, 2933, 1727, 1660, 1461, 1384, 1160, 1124, 1008, 989

30 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 10,3 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,90 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,74 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,48 (1H, m), 5,33 (2H, m), 4,99 (1H, m), 4,78 (1H, s), 4,43 (1H, br.s), 4,13 (1H, s), 3,45 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,31 (1H, t, J = 9,2Hz), 2,03 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

35 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193,7, 174,1, 158,7, 140,2, 137,5, 137,4, 136,2, 135,1, 127,7, 125,1, 124,8, 119,2, 118,3, 117,1, 97,3, 95,7, 95,0, 82,0, 80,5, 80,2, 80,0, 79,1, 75,2, 74,8, 69,4, 68,4, 68,3, 67,9, 67,2, 67,0, 56,7, 56,4, 45,7, 40,4, 39,6, 36,5, 36,4, 35,1, 34,6, 34,2, 30,5, 27,5, 25,8, 25,8, 25,8, 20,3, 20,0, 18,4, 18,1, 17,6, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 6

40 A 0,55 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 0,11 ml de mdietilfosonoacetato de etilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 464 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4^o-oxoavermectina B1a disueltos en 1,4 ml de tetrahidrofurano a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 402 mg del compuesto 6 con un rendimiento del 82%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₇H₈₈O₁₅Si [M+Na]⁺ 1063,5790, exp.; 1063,5840

45 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3444, 2962, 2933, 1727, 1660, 1461, 1384, 1160, 1124, 1008, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,84 (1H, s), 5,72 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,44 (1H, t, J = 7,2Hz), 5,35 (1H, m), 5,32 (1H, s), 5,13 (1H, s), 4,98 (1H, m), 4,76 (1H, s), 4,52 (2H, q, J = 4,9Hz), 4,45 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (6H, s)

50 Ejemplo 7: Preparación del compuesto 7

ES 2 387 384 T3

En 2 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 67 mg del compuesto 6 obtenido en el Ejemplo 6, se añadieron 0,3 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 41 mg del compuesto 7 con un rendimiento del 67%.

5 HR-FAB-MS: calculado; C₅₁H₇₄O₁₅ [M+Na]⁺ 949,4925, exp.; 949,4955

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3446, 2967, 2933, 1724, 1456, 1382, 1159, 1120, 987

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,77 (5H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,40 (3H, m), 5,12 (1H, s), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,9Hz), 4,66 (2H, s), 4,48 (1H, m), 4,28 (1H, br.s), 3,71 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 7,6Hz), 1,23 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9Hz)

10 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 166,2, 156,8, 139,5, 138,0, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 120,4, 118,2, 118,0, 116,6, 96,1, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,2, 79,0, 78,9, 74,8, 70,2, 68,4, 68,3, 68,3, 68,1, 67,7, 67,4, 57,1, 56,5, 51,3, 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 33,4, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 19,3, 17,9, 16,3, 15,0, 13,0, 12,0

Ejemplo 8: Preparación del compuesto 8

15 En 1 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 93 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5, se añadió 1 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 62 mg del compuesto 8 con un rendimiento del 75%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₂O₁₄ [M+Na]⁺ 919,4819, exp.; 919,4821

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3453, 2967, 2933, 1723, 1673, 1456, 1378, 1160, 1118, 991

20 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 10,36 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,90 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,86 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,48 (1H, m), 5,41 (2H, m), 4,98 (1H, m), 4,78 (1H, br.s), 4,68 (1H, s), 4,53 (2H, m), 4,29 (1H, br.s), 3,45 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,02 (1H, m), 1,87 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3Hz)

25 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193,6, 173,7, 158,7, 139,6, 138,0, 138,0, 136,2, 135,1, 127,7, 125,1, 124,7, 120,4, 118,3, 118,0, 97,3, 95,7, 95,0, 82,0, 80,5, 80,4, 79,1, 75,2, 74,9, 68,4, 68,3, 68,3, 67,7, 67,3, 67,2, 67,1, 56,7, 56,4, 45,7, 40,4, 39,7, 36,6, 36,4, 35,1, 34,6, 34,2, 30,5, 27,5, 20,2, 19,9, 18,1, 17,7, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0

Ejemplo 9: Preparación de los compuestos 9 y 10

30 A una solución de 103 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5 disuelto en 0,3 ml de etanol, se añadieron 21 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 0,5 ml de piridina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo.

35 El producto crudo resultante se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió piridina y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de tolueno/acetona = 10/1 a 5/1 para dar 81 mg de una mezcla de los compuestos 9 y 10 con un rendimiento del 69%.

40 Los compuestos 9 y 10 son isómeros en base al grupo hidroxilo de la oxima. La mezcla se separó por cromatografía en capa fina con un disolvente de desarrollo de tolueno/acetona = 4/1 para dar 45 mg del compuesto 9 que tiene el valor R_f de 0,33 y 30 mg del compuesto 10 que tiene el valor R_f de 0,23, respectivamente.

Compuesto 9:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₃NO₁₄ [M+Na]⁺ 934,4928, exp.; 934,4918

45 IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3417, 2967, 2933, 1714, 1456, 1378, 1160, 1118, 993

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,31 (1H, d, J = 10,2Hz), 6,08 (1H, d, J = 10,2Hz), 5,84 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 4,77 (1H, s), 4,67 (2H, s), 4,45 (1H, m), 4,29 (2H, m), 4,14 (1H, br.s), 3,46 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

50 Compuesto 10:

HR-FAB-MS: calculado; C50H73NO14 [M+Na]⁺ 934,4928, exp.: 934,4929

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3417, 2967, 2933, 1714, 1456, 1378, 1160, 1118, 993

5 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 7,72 (1H, d, J = 9,6Hz), 6,71 (1H, d, J = 9,6Hz), 5,85 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,43 (4H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (2H, s), 4,48 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 7,2Hz), 3,45 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 148,0, 144,9, 139,5, 138,1, 137,9, 136,3, 135,8, 135,1, 127,7, 124,7, 120,4, 118,3, 118,1, 112,0, 97,0, 95,8, 95,1, 81,9, 80,4, 79,2, 79,2, 79,1, 74,9, 74,0, 68,4, 68,4, 67,9, 67,7, 67,4, 56,9, 56,3, 45,7, 40,5, 39,8, 36,6, 35,5, 35,2, 34,7, 34,2, 30,6, 27,5, 20,2, 19,9, 18,3, 18,1, 16,4, 15,1, 13,0, 12,0

10 Ejemplo 10: Preparación del compuesto 11

15 A una solución de 30 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5 disuelto en 0,4 ml de acetato de isopropilo, se añadieron 6 mg de cloruro de zinc (II) y 20 µl de heptametildisilazano y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C y se agitó. La reacción se continuó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, se añadieron 0,4 ml de etanol y 5 mg de borhidruro de sodio y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo.

20 El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice de 0,5 mm de espesor usando un disolvente de desarrollo de cloruro de metileno/metanol = 9/1 para dar 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-N-metilaminoetilidenavermectina B1a.

La 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-N-metilaminoetilidenavermectina B1a se disolvió en 0,4 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

25 La mezcla luego se trató de una manera similar a la del Ejemplo 2 y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de cloruro de metileno/metanol = 6/1 a 2/1 y metanol para dar 6 mg del compuesto 11 con un rendimiento del 68%.

HR-FAB-MS: calculado; C51H77NO13 [M+Na]⁺ 912,5475, exp.: 912,5460

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3477, 2931, 1737, 1716, 1454, 1118, 989

30 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,79 (4H, m), 5,61 (1H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,38 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,68 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,27 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

Ejemplo 11: Preparación de los compuestos 12 y 13

35 En 0,3 ml de etanol, se disolvieron 87 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5, se añadieron 22 mg de clorhidrato de metiloxiamina y 0,5 ml de piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo.

40 El producto crudo resultante se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió piridina y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de tolueno/acetona = 8/1 para dar 86 mg de una mezcla de los compuestos 12 y 13 con un rendimiento del 100%.

45 Los compuestos 12 y 13 son isómeros en base al grupo metoxi de la oxima. La mezcla se separó por cromatografía en capa fina con un disolvente de elución de tolueno/acetona = 4/1 para dar 40 mg del compuesto 12 que tiene el valor R_f de 0,54 y 25 mg del compuesto 13 que tiene el valor R_f de 0,49.

Compuesto 12:

HR-FAB-MS: calculado; C61H75NO14 [M+Na]⁺ 948,5084, exp.: 948,5142

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3467, 2967, 2933, 1735, 1716, 1457, 1157, 1118, 1041, 989

50 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,28 (1H, d, J = 10,3Hz), 6,09 (1H, d, J = 10,3Hz), 5,73 (5H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,40 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (2H, s), 4,45 (1H, m), 4,29

(2H, m), 3,89 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

Compuesto 13:

HR-FAB-MS: calculado; C₆₁H₇₅NO₁₄ [M+Na]⁺ 948,5084, exp.: 948,5093

5 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3455, 2966, 2933, 1731, 1716, 1456, 1378, 1159, 1118, 1052, 995

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 7,63 (1H, d, J = 9,6Hz), 6,61 (1H, d, J = 9,6Hz), 5,85 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,43 (4H, m), 4,99 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 14

- 10 A una solución de 200 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5 disuelto en 5 ml de acetato de isopropilo, se añadieron 30 mg de cloruro de zinc (II) y 175 µl de hexametildisilazano y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó. La reacción se continuó a la misma temperatura durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C, se añadieron 25 mg de borhidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La salmuera saturada se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto
- 15 crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetona = 3/1 ~ 2/1 ~ 1/1 y acetona y luego metanol para dar 16 mg del compuesto 14 con un rendimiento del 10%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₉NO₁₃Si [M+Na]⁺ 1034,5983, exp.: 1034,5956

20 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3482, 2962, 2931, 1735, 1716, 1457, 1380, 1160, 1124, 1083, 991

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,73 (5H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,32 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,77 (1H, br.s), 4,68 (1H, d, J = 15,8Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,2Hz), 4,39 (2H, m), 4,27 (1H, br.s), 3,44 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

Ejemplo 13: Preparación de los compuestos 15 y 29

- 25 A 150 u 1 de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 30 µl de dietilfosfonocianometilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 109 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4^o-oxoavermectina B1a disuelta en 0,5 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla luego se trató y se purificó de maneras similares a las del Ejemplo 1 para dar 90 mg de una mezcla de los
- 30 compuestos 15 y 29 con un rendimiento del 80%.

Los compuestos 15 y 29 son isómeros en base al resto 4^o-exometileno. La mezcla se separó por cromatografía en capa fina usando un disolvente de desarrollo de tolueno/acetato de etilo = 4/1 para dar 16 mg del compuesto 15 que tiene el valor R_f de 0,59 y 57 mg del compuesto 29 que tiene el valor R_f de 0,54.

Compuesto 29:

35 HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₆₅NO₁₃Si [M+Na]⁺ 1030,5670, exp.: 1030,5688

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3482, 2962, 2935, 2221, 1735, 1712, 1463, 1378, 1160, 1124, 1010, 991

- 40 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,45 (1H, t, J = 4,3Hz), 5,35 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,68 (1H, d, J = 14,9Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,45 (2H, m), 4,30 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

Ejemplo 14: Preparación del compuesto 16

- 45 En 0,5 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 102 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 0,2 ml de piridina, 55 mg de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo y 13 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó durante 5 días. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 10/1 ~ 6/1 ~ 2/1 para dar 70 mg del compuesto 16 con un rendimiento del 62%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₂H₉₁NO₁₅Si [M+Na]⁺ 1140,6055, exp.: 1140,6058

ES 2 387 384 T3

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3438, 2962, 2929, 1727, 1280, 1124, 987

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 9,21 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,76 (1H, dd, J = 1,6, 4,6Hz), 8,28 (1H, dt, J = 2,0, 8,2Hz), 7,37 (1H, m), 5,72 (5H, m), 5,52 (1H, dd, J = 2,5, 9,9Hz), 5,39 (3H, m), 5,15 (1H, dd, J = 7,6, 13,2Hz), 5,01 (2H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,66 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,55 (1H, d, J = 16,8Hz), 4,32 (1H, br.s), 3,44 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,11 (6H, s)

Ejemplo 15: Preparación del compuesto 17

En 0,5 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 102 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 0,2 ml de piridina, 52 mg de isoclorhidrato de cloruro de nicotinoilo y 12 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 14 para dar 51 mg del compuesto 17 en un rendimiento del 46%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₂H₉₁NO₁₆Si [M+Na]⁺ 1140,6055, exp.; 1140,6049

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3450, 2962, 2933, 1731, 1461, 1378, 1276, 1160, 1124, 993

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,78 (2H, dd, J = 1,7, 4,4Hz), 7,85 (2H, dd, J = 1,7, 4,4Hz), 5,73 (5H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,41 (2H, s), 5,14 (1H, dd, J = 7,6, 13,2Hz), 5,02 (2H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,57 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,33 (1H, br.s), 4,12 (1H, s), 3,46 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (6H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,9, 164,9, 150,5, 150,5, 142,9, 140,1, 137,4, 137,3, 136,2, 135,1, 127,7, 124,7, 122,8, 122,8, 120,1, 119,3, 118,3, 117,3, 96,8, 95,7, 95,0, 82,0, 80,2, 80,1, 80,0, 79,0, 74,8, 73,4, 69,4, 68,4, 68,3, 67,9, 67,4, 67,3, 62,0, 56,9, 56,0, 45,7, 40,4, 39,6, 36,5, 35,1, 34,7, 34,2, 30,5, 27,4, 25,8, 25,8, 25,8, 20,2, 20,0, 18,4, 18,3, 18,0, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9 (no se observaron dos picos debido a superposiciones con otros picos).

Ejemplo 16: Preparación de los compuestos 18 y 19

A 150 μ l de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 40 μ l de dietilfosfonoacetato de alilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 109 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavermectina B1a disuelta en 0,5 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 100 mg de una mezcla de los compuestos 18 y 19 en un rendimiento del 86%.

Los compuestos 18 y 19 son isómeros en base al resto 4"-exometileno. La mezcla se separó por cromatografía en capa fina usando un disolvente de elución de tolueno/acetato de etilo = 6/1 para dar 14 mg del compuesto 18 que tiene el valor R_f de 0,49 y 69 mg del compuesto 19 que tiene el valor R_f de 0,40.

Compuesto 18:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₉H₉₀NO₁₅Si [M+Na]⁺ 1089,5946, exp.; 1089,5914

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3482, 2962, 2933, 1720, 1654, 1457, 1388, 1159, 1124, 1085, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,93 (2H, m), 5,74 (4H, m), 5,51 (2H, m), 5,32 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,62 (2H, m), 4,43 (1H, br.s), 4,08 (1H, s), 3,92 (1H, br.s), 3,45 (3H, s), 3,24 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,92 (9H, s), 0,12 (6H, s)

Compuesto 19:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₉H₉₀NO₁₅Si [M+Na]⁺ 1089,5946, exp.; 1089,5908

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3453, 2962, 2933, 1724, 1652, 1457, 1386, 1159, 1124, 1006, 991

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,93 (1H, m), 5,87 (1H, s), 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, d, J = 2,3, 9,9Hz), 5,46 (1H, m), 5,26 (4H, m), 5,15 (1H, s), 5,01 (1H, m), 4,77 (1H, br.s), 4,62 (3H, m), 4,52 (1H, m), 4,43 (1H, br.s), 3,46 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,0Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

Ejemplo 17: Preparación del compuesto 20

En 2,0 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 213 mg del compuesto 19 obtenido en el Ejemplo 16, se añadieron 0,3 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de

ES 2 387 384 T3

reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 178 mg del compuesto 20 en un rendimiento del 93%.

HR-FAB-MS: calculado; C53H76O15 [M+Na]⁺ 975,5081, exp.; 975,5082

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3475, 2967, 2933, 1722, 1652, 1456, 1382, 1159, 1120, 1010, 989

5 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,95 (1H, m), 5,86 (2H, m), 5,73 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 5,29 (2H, m), 5,13 (1H, s), 4,97 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (1H, s), 4,62 (1H, d, J = 6,0Hz), 4,50 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,28 (1H, d, J = 5,0Hz), 3,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,0Hz), 1,13 (3H, d, J = 61,9Hz)

10 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,5, 165,2, 157,0, 139,5, 137,9, 137,8, 136,1, 135,0, 132,0, 127,7, 124,6, 120,3, 118,3, 118,2, 117,9, 116,6, 96,1, 95,7, 94,9, 81,8, 80,3, 80,2, 79,1, 78,8, 74,8, 70,0, 68,2, 68,1, 67,6, 67,3, 64,9, 60,3, 57,0, 56,4, 45,5, 39,7, 36,5, 35,0, 34,1, 33,3, 30,5, 27,4, 25,2, 20,9, 20,0, 19,8, 19,3, 17,8, 16,3, 15,0, 14,1, 12,9, 11,9

Ejemplo 18: Preparación del compuesto 21

15 En 1,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 58 mg del compuesto 16 obtenido en el Ejemplo 14, se añadieron 0,3 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 52 mg del compuesto 21 en un rendimiento de aproximadamente el 100%.

HR-FAB-MS: calculado; C56H77O15 [M+Na]⁺ 1026,5190, exp.; 1026,5197

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3475, 2967, 2933, 1727, 1591, 1456, 1280, 1118, 989

20 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 9,23 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,78 (1H, dd, J = 1,6, 4,9Hz), 8,30 (1H, dt, J = 2,0, 7,9Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4,9, 7,9Hz), 5,74 (5H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 5,15 (1H, dd, J = 7,6, 12,5Hz), 5,02 (2H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,68 (2H, s), 3,46 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,26 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

25 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173-6, 165,1, 156,4, 150,8, 142,7, 139,6, 138,0, 137,9, 137,1, 136,2, 135,1, 127,7, 126,0, 124,7, 123,3, 120,4, 120,3, 118,2, 118,0, 96,7, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,1, 79,1, 79,0, 74,8, 73,3, 68,3, 68,3, 67,7, 67,4, 67,3, 61,6, 56,9, 56,0, 53,4, 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 34,1, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 18,3, 18,0, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 19: Preparación del compuesto 22

30 A una solución de 38 mg del compuesto 5 obtenido en el Ejemplo 5 disuelta en 0,1 ml de etanol, se añadieron 12 mg de clorhidrato de semicarbazida y 0,2 ml de piridina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo.

35 El producto crudo resultante se disolvió en 0,8 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,4 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir piridina y una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio a la mezcla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice de 0,5 mm de espesor usando un disolvente de elución de cloruro de metileno/metanol = 15/1 para dar 8 mg del compuesto 22 en un rendimiento del 25%.

40 HR-FAB-MS: calculado; C51H75N3O14 [M+Na]⁺ 976,5146, exp.; 976,5147

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3438, 2967, 2933, 1695, 1577, 1457, 1160, 1118, 989

45 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,64 (1H, br.s), 8,02 (1H, d, J = 9,3Hz), 6,08 (1H, d, J = 9,3Hz), 5,85 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,40 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (1H, s), 3,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,2Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz)

Ejemplo 20: Preparación del compuesto 23

50 En 1 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 100 mg del compuesto 29 obtenido en el Ejemplo 13, se añadieron 0,4 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 82 mg del compuesto 23 en un rendimiento del 92%.

ES 2 387 384 T3

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₁N₃O₁₃ [M+Na]⁺ 916,4882, exp.: 916,4813

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3463, 2933, 2931, 2221, 1735, 1716, 1657, 1378, 1118, 1052, 1010

5 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,81 (1H, m), 5,71 (3H, m), 5,51 (1H, d, J = 9,9Hz), 5,34 (4H, m), 4,95 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,63 (2H, s), 4,43 (1H, m), -1,25 (2H, m), 4,08 (1H, br.s), 3,44 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,82 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,3Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,5, 163,3, 139,5, 137,7, 136,2, 135,0, 127,6, 124,7, 120,2, 118,2, 117,9, 115,9, 97,0, 95,7, 94,9, 93,9, 81,9, 80,6, 80,3, 79,1, 78,9, 75,3, 74,8, 68,2, 68,2, 67,6, 67,0, 66,6, 64,1, 57,7, 56,6, 45,6, 40,4, 39,6, 36,8, 36,4, 35,0, 34,5, 34,1, 30,4, 27,4, 20,1, 19,8, 18,0, 17,5, 16,2, 15,0, 12,8, 11,9

10 Ejemplo 21: Preparación del compuesto 24

En 2 ml de etanol, se disolvieron 120 mg del compuesto 18 obtenido en el Ejemplo 16, se añadieron 30 mg de borhidruro de sodio y 1 mg de tetrakis(trifenilfosfona)paladio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La salmuera saturada se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de hexano/2-propanol = 85/15 para dar 75 mg del compuesto 24 en un rendimiento del 63%.

15 HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₆O₁₅Si [M+Na]⁺ 1049,5633, exp.: 1049,5634

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3482, 2962, 2933, 1716, 1654, 1459, 1380, 1159, 1124, 1085, 1006

20 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,86 (1H, s), 5,70 (4H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,45 (1H, m), 5,31 (3H, m), 5,06 (1H, m), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, s), 4,67 (1H, d, J = 15,0Hz), 4,55 (1H, d, J = 15,0Hz), 4,48 (1H, m), 4,43 (1H, br.s), 3,44 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

Ejemplo 22: Preparación del compuesto 25

25 En 1,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 183 mg del compuesto 24 obtenido en el Ejemplo 21, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 62 mg del compuesto 25 en un rendimiento del 38%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₂O₁₅ [M+Na₂-H]⁺ 957,4588, exp.: 957,4670

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3469, 2967, 2933, 1716, 1654, 1456, 1378, 1160, 1120, 1008, 991

30 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,95 (1H, m), 5,85 (3H, m), 5,62 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,57 (1H, m), 5,40 (2H, m), 5,07 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,77 (2H, s), 4,38 (1H, d, J = 6,0Hz), 3,55 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,6Hz)

Ejemplo 23: Preparación del compuesto 26

35 En 1,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 46 mg del compuesto 17 obtenido en el Ejemplo 15, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 42 mg del compuesto 26 con un rendimiento de aproximadamente el 100%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₆H₇₇O₁₅ [M+Na₂-H]⁺ 1026,5190, exp.: 1026,5225

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3477, 2967, 2933, 1731, 1457, 1278, 1120, 989

40 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,77 (2H, dd, J = 1,6, 4,2Hz), 7,85 (2H, dd, J = 1,6, 4,2Hz), 5,83 (1H, m), 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 5,13 (1H, dd, J = 7,2, 13,2Hz), 5,03 (2H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,66 (2H, s), 3,45 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz)

45 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,4, 164,8, 150,3, 150,3, 142,8, 139,5, 137,8, 137,6, 137,3, 136,1, 135,0, 137,6, 124,6, 122,8, 122,8, 120,2, 120,1, 118,1, 117,9, 96,7, 95,6, 95,0, 81,8, 80,2, 80,1, 79,1, 78,9, 74,7, 73,3, 68,2, 68,2, 67,6, 67,2, 64,0, 62,0, 56,8, 55,9, 45,5, 40,3, 39,6, 36,4, 35,0, 34,6, 34,1, 34,0, 30,4, 27,3, 20,1, 19,8, 18,2, 17,9, 16,2, 15,0, 12,8, 12,0 (no se observó un pico debido a la superposición con otro.)

Ejemplo 24: Preparación del compuesto 27

En 0,25 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 21 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 5 mg de ácido pirrol-2-carboxílico, 6 mg de 4-dimetilaminopiridina y 10 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (clorhidrato de WSCI) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 14. El producto crudo resultante se disolvió en 0,5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 8 mg del compuesto 27 con un rendimiento del 62%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₅H₇₇O₁₅ [M+Na₂-H]⁺ 1014,5 190, exp.; 1014,5156

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3469, 2967, 2933, 1706, 1556, 1452, 1413, 1378, 1309, 1160, 1120

10 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 9,45 (1H, br.s), 6,93 (2H, m), 6,25 (1H, m), 5,72 (5H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,6, 9,3Hz), 5,40 (3H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,66 (2H, s), 3,94 (1H, d, J = 6,3Hz), 3,45 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,2Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,5Hz)

15 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,6, 161,0, 142,0, 139,5, 138,1, 137,8, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 123,1, 122,5, 121,4, 120,4, 118,2, 118,0, 115,5, 110,4, 96,6, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,0, 79,1, 79,0, 74,8, 73,0, 68,3, 68,2, 67,7, 67,5, 60,4, 57,0, 55,9, 50,7, 45,7, 40,4, 39,7, 36,5, 35,1, 34,7, 34,2, 33,9, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 18,5, 18,0, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 25: Preparación del compuesto 28

20 En 0,4 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 36 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 15 mg de N-(terc-butoxicarbonil)prolina, 8 mg de 4-dimetilaminopiridina y 17 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (clorhidrato de WSCI) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 14 para dar 42 mg del compuesto 28 con un rendimiento del 98%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₆H₁₀₃NO₁₇Si [M+Na]⁺ 1232,6892, exp.; 1232,6901

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3453, 1962, 1745, 1706, 1457, 1396, 1160, 1124, 1085, 989

25 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,72 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,52 (1H, m), 5,34 (3H, m), 4,76 (1H, br.s), 4,67 (1H, dd, J = 2,0, 14,5Hz), 4,57 (1H, dd, J = 2,0, 14,5Hz), 4,10 (1H, s), 3,92 (1H, br.s), 3,45 (3H, s), 3,32 (3H, d, J = 4,3Hz), 1,78 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,40 (6H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,12 (6H, s)

Ejemplo 26: Preparación del compuesto 30

30 En 1,0 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 10 mg del compuesto 28 obtenido en el Ejemplo 25, se añadieron 0,1 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 7 mg del compuesto 30 con un rendimiento del 79%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₀H₈₉NO₁₇ [M+Na]⁺ 1118,6027, exp.; 1118,6050

35 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3475, 2971, 1743, 1706, 1454, 1396, 1160, 1120, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,72 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,52 (1H, m), 5,40 (3H, m), 5,06 (1H, ru), 4,75 (1H, br.s), 4,66 (2H, s), 4,37 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 6,3Hz), 3,92 (1H, s), 3,43 (3H, s), 3,31 (3H, d, J = 4,3Hz), 1,85 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

40 Ejemplo 27: Preparación de los compuestos 38 y 39

45 En 3 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 240 mg del compuesto 4 obtenido en el Ejemplo 4, se añadieron 0,4 g de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó durante 2 días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de una columna de gel de sílice seca y la columna de gel de sílice se lavó con acetato de etilo. La solución obtenida se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1 para dar 12 mg del compuesto 38 con un rendimiento del 5% y 20 mg del compuesto 39 con un rendimiento del 8%.

Compuesto 38:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₀NO₁₄ [M+Na]⁺ 917,4662, exp.; 917,4709

50 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3475, 2966, 2933, 1737, 1681, 1456, 1378, 1160, 1116, 991

ES 2 387 384 T3

¹H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 10,32 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,57 (1H, s), 5,91 (2H, m), 5,75 (3H, m), 5,56 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,47 (2H, m), 5,00 (1H, m), 4,79 (1H, s), 4,74 (1H, s), 4,54 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,2Hz), 3,45 (3H, s), 3,43 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,3Hz)

Compuesto 39:

5 HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₂NO₁₄ [M+Na]⁺ 919,4819, exp.: 919,4816

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3475, 2968, 2933, 1737, 1681, 1454, 1380, 1160, 1120, 991

¹H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 6,57 (1H, s), 5,94 (1H, m), 5,76 (3H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,43 (2H, m), 4,99 (1H, m), 4,74 (3H, m), 3,44 (3H, s), 3,39 (3H, s), 1,89 (3H, s)

Ejemplo 28: Preparación del compuesto 40

10 A 0,85 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahydrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 0,2 ml de mdietilfosfonoacetato de etilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 400 mg del compuesto [a] obtenido en el Ejemplo de referencia 1 disuelto en 1,5 ml de tetrahydrofurano se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 325 mg del compuesto 40 en un
15 rendimiento del 77%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₇H₈₈O₁₆Si [M+Na]⁺ 1079,5738, exp.: 1079,5693

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3473, 2962, 2935, 1724, 1458, 1384, 1245, 1124, 1012, 987

¹H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,81 (1H, s), 5,76 (1H, m), 5,69 (2H, m), 5,41 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,26 (1H, m), 5,10 (1H, br.s), 4,90 (1H, br.t, J = 7,1Hz), 4,71 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,64 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,53 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,39 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,89 (1H, br.s), 3,78 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,69 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,10 (6H, s)

¹³C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,9, 173,7, 166,1, 156,7, 140,0, 137,5, 137,5, 135,5, 124,7, 119,3, 117,6, 117,1, 116,6, 100,5, 96,0, 94,8, 81,6, 80,2, 80,2, 80,1, 80,0, 78,8, 76,4, 70,1, 69,3, 68,1, 68,1, 67,8, 67,7, 67,3, 60,3, 57,0, 56,4, 51,3, 46,4, 45,6, 40,4, 39,5, 35,9, 35,8, 34,7, 33,7, 33,4, 27,1, 25,8, 25,8, 25,8, 20,0, 19,3, 18,3, 17,8, 15,0, 12,3, 11,5, 8,7, -4,7, -5,0

Ejemplo 29: Preparación del compuesto 41

En 2,5 ml de tetrahydrofurano, se disolvieron 208 mg del compuesto 40 obtenido en el Ejemplo 28, se añadieron 1,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 137 mg del compuesto 41 en un rendimiento del
30 73%.

HR-FAB-CMS: calculado; C₅₁H₇₄O₁₆ [M+Na]⁺ 965,4874, exp.: 965,4835

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3477, 2971, 2935, 1724, 1459, 1387, 1340, 1240, 1197, 1164, 1122, 1060, 1012, 987

¹H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,83 (2H, s), 5,71 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,33 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,66 (2H, s), 4,49 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,28 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,23 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

¹³C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 207,0, 173,5, 166,2, 156,7, 139,5, 138,1, 135,5, 125,2, 124,6, 120,4, 117,9, 117,6, 116,6, 100,5, 96,1, 94,8, 81,6, 80,4, 80,4, 80,2, 79,1, 78,9, 70,1, 68,3, 68,2, 68,2, 67,6, 67,6, 67,4, 57,0, 56,5, 51,3, 46,5, 45,6, 40,4, 39,7, 36,0, 35,9, 34,8, 33,7, 33,4, 27,2, 20,1, 19,9, 19,4, 17,9, 15,1, 12,3, 11,6, 8,7

Ejemplo 30: Preparación del compuesto 31

40 En 0,6 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 61 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 10 μl de 3,4-dihidro-2H-pirano y 5 mg de p-toluensulfonato de piridinio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción luego se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 14. La 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-[(2-tetrahidropiraniloxi)etiliden]avermectina B1a resultante se disolvió
45 en 2 ml de tetrahydrofurano, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 35 mg del compuesto 31 en un rendimiento del 59%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₅H₈₂O₁₅ [M+Na]⁺ 1005,5550, exp.: 1005,5517

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3473, 2966, 2933, 1737, 1716, 1456, 1380, 1159, 1118, 991

ES 2 387 384 T3

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,73 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,37 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (1H, s), 4,61 (1H, m), 4,42 (1H, m), 4,02 (1H, s), 3,95 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,45 (3H, s), 3,30 (3H, d, J = 4,3Hz), 1,96 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

5 Ejemplo 31: Preparación del compuesto 32

En 10 gotas de piridina, se disolvieron 27 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 3 gotas de anhídrido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El tolueno se añadió a la mezcla y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice de 0,5 mm de espesor usando un disolvente de desarrollo de hexano/2-propanol = 85/15 para dar 23 mg del compuesto 32 con un rendimiento del 98%.

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3467, 2962, 2933, 1741, 1718, 1459, 1376, 1234, 1124, 1085, 995

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,73 (4H, m), 5,55 (2H, m), 5,34 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 7,3, 13,5Hz), 4,66 (1H, d, J = 14,8Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,42 (2H, m), 4,25 (1H, br.s), 4,02 (1H, br.s), 3,45 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,12 (6H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 170,9, 142,1, 140,2, 137,6, 137,5, 136,2, 135,2, 127,8, 124,8, 121,2, 119,3, 118,3, 117,2, 96,7, 95,8, 95,1, 80,2, 80,1, 80,0, 79,0, 74,8, 73,0, 69,5, 68,4, 68,3, 67,9, 67,5, 60,7, 57,0, 56,0, 45,8, 40,5, 39,7, 36,6, 35,2, 34,3, 34,0, 30,6, 27,5, 25,9, 25,3, 21,0, 20,2, 20,0, 18,5, 18,4, 18,0, 16,4, 15,1, 13,0, 12,0, -4,6, -4,9

20 Ejemplo 32: Preparación del compuesto 33

En 0,3 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 77 mg del compuesto 3 obtenido en el Ejemplo 3, se añadieron 0,1 mg de piridina, 42 mg de cloruro de 6-cloronicotinoilo y 9 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó durante 2 días. Una vez terminada la reacción, se añadió una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1 para dar 82 mg del compuesto 33 en un rendimiento del 95%.

HR-FAB-MS: calculado; C₆₁H₉₀CINO₁₅Si [M+Na]⁺ 1174,5665, exp.: 1174,5669

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,98 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,22 (1H, dd, J = 2,3, 8,2Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2Hz), 5,75 (-4H, m), 5,62 (1H, t, J = 6,6Hz), 5,52 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,35 (3H, m), 5,12 (1H, dd, J = 7,3, 13,7Hz), 4,98 (2H, \emptyset), 4,74 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,65 (1H, d, J = 16,1Hz), 4,55 (1H, d, J = 16,1Hz), 4,40 (1H, br.d, J = 5,6Hz), 4,30 (1H, br.s), 3,90 (1H, s), 3,79 (1H, d, J = 5,6Hz), 3,43 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,10 (6H, s)

Ejemplo 33: Preparación del compuesto 34

35 En 1 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 75 mg del compuesto 33 obtenido en el Ejemplo 32, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 54 mg del compuesto 34 con un rendimiento del 80%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₇₆CINO₁₅ [M+Na]⁺ 1060,4800, exp.: 1060,4824

40 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,97 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,22 (1H, dd, J = 2,3, 8,2Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2Hz), 5,76 (4H, m), 5,63 (1H, t, J = 6,3Hz), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,39 (3H, m), 5,12 (1H, dd, J = 7,3, 13,2Hz), 4,99 (2H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,66 (2H, s), 4,41 (1H, q, J = 6,3Hz), 4,20 (2H, m), 4,02 (1H, s), 3,94 (1H, d, J = 6,3Hz), 3,44 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

45 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,6, 164,2, 155,6, 151,1, 142,9, 139,6, 139,5, 138,0, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 125,0, 124,6, 124,1, 120,3, 120,1, 118,2, 118,0, 96,8, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,0, 79,1, 79,0, 74,8, 73,4, 68,4, 68,3, 68,3, 67,6, 67,4, 67,3, 61,9, 56,9, 56,0, 45,6, 40,4, 39,7, 36,5, 35,1, 34,7, 34,2, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 18,3, 18,0, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0 (no se observó un pico debido a superposición con otro pico).

Ejemplo 34: Preparación del compuesto 35

50 En 0,2 ml de cloroformo, se disolvieron 30 mg del compuesto 24 obtenido en el Ejemplo 21, se añadieron 4 μ l de morfolina, 3,6 mg de 4-dimetilaminopiridina y 7,5 mg de 1,3-diclorodiimida y luego la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua y luego la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel

ES 2 387 384 T3

de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de tolueno/2-propanol = 100/1 ~ 50/1 ~ 25/1 ~ 12,5/1 para dar 24 mg del compuesto 35 con un rendimiento del 72%.

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3446, 2960, 2929, 1735, 1637, 1461, 1120, 995

5 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9Hz), 5,45 (1H, m), 5,33 (2H, m), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, br.s), 4,68 (1H, d, J = 14,2Hz), 4,58 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,43 (2H, m), 4,29 (1H, m), 3,44 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,13 (6H, s)

Ejemplo 35: Preparación del compuesto 36

10 En 1,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 47 mg del compuesto 35 obtenido en el Ejemplo 34, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 24 mg del compuesto 36 con un rendimiento del 57%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₇₉NO₁₅Na [M+Na]⁺ 1004,5349, exp.; 1004,5352

15 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (5H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,76 (1H, br.s), 4,67 (2H, s), 3,44 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,9Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 168,1, 145,6, 139,6, 138,0, 137,9, 136,3, 135,1, 127,7, 124,7, 120,4, 118,3, 118,0, 116,8, 97,5, 95,7, 95,0, 81,9, 80,4, 80,3, 79,2, 79,1, 74,9, 74,4, 68,4, 68,3, 67,7, 67,2, 66,6, 66,3, 57,3, 56,7, 47,0, 45,7, 41,5, 40,4, 39,7, 36,6, 35,8, 35,1, 34,6, 34,2, 30,6, 27,5, 20,2, 19,9, 18,2, 17,5, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0 (no se observaron dos picos debido a superposiciones con otros.)

20 Ejemplo 36: Preparación del compuesto 37

25 En 0,2 ml de cloruro de metileno, se disolvieron 30 mg del compuesto 24 obtenido en el Ejemplo 21, se añadieron 2 gotas de alcohol furfúrico, 10 mg de 4-dimetilaminopiridina y 11 mg de clorhidrato de WSCI y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se sometió a postratamiento y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 14 para dar 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-furfuriloxicarbonilmetilidenavermectina B1a. La 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-furfuriloxicarbonilmetilidenavermectina B1a obtenida se disolvió en 1,0 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,2 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 8 mg del compuesto 37 con un rendimiento del 62%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₅H₇₆O₁₆Na [M+Na]⁺ 1015,5032, exp.; 1015,5031

30 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 7,42 (1H, d, J = 1,0Hz), 6,41 (1H, d, J = 3,3Hz), 6,36 (1H, m), 5,85 (2H, m), 5,73 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9Hz), 5,41 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,9Hz), 4,67 (2H, s), 4,48 (1H, dq, J = 1,7, 6,6Hz), 4,29 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

35 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 165,3, 157,5, 149,3, 143,3, 139,6, 138,1, 138,0, 136,3, 135,1, 127,7, 124,7, 120,4, 118,3, 118,0, 116,5, 110,8, 110,6, 96,2, 95,8, 95,0, 81,9, 80,4, 80,3, 79,1, 78,9, 74,9, 70,2, 68,4, 68,3, 68,0, 67,7, 67,4, 57,9, 57,1, 56,5, 45,7, 40,5, 39,8, 36,6, 35,2, 34,8, 34,2, 33,3, 30,6, 27,5, 25,3, 20,1, 20,0, 19,3, 18,0, 16,4, 15,1, 13,0, 12,0

Ejemplo 37: Preparación del compuesto 42

40 A 123 mg de 5-O-terc-butildimetilsililavermectina B2a, se añadieron 0,2 ml de trietilamina, 0,6 ml de DMSO y 130 mg de complejo de trióxido de azufre/piridina y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. Este producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de hexano/acetato de etilo = 2/1 para dar 45 97 mg del compuesto 42 con un rendimiento del 79%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₆O₁₅S₁ [M+Na]⁺ 1025,5634, exp.; 1025,5641

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3527, 2962, 2933, 1739, 1456, 1382, 1191, 1170, 1124, 1006, 987

50 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,74 (3H, m), 5,50 (1H, s), 5,28 (1H, s), 5,24 (1H, m), 4,95 (1H, m), 4,75 (1H, s), 4,65 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,54 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,17 (1H, dd, J = 6,3, 11,6Hz), 3,79 (1H, d, J = 5,6Hz), 3,48 (3H, s), 3,41 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,3Hz), 0,90 (9H, s), 0,10 (6H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205,9, 173,9, 140,3, 137,6, 137,3, 135,6, 124,9, 119,3, 117,6, 117,1, 99,6, 98,0, 94,8, 81,8, 81,1, 80,2, 80,1, 79,1, 78,0, 77,7, 70,7, 69,9, 69,4, 68,2, 67,9, 67,6, 60,4, 58,3, 56,4, 45,7, 41,1, 40,7, 39,6, 39,4, 36,4, 35,7, 35,1, 34,5, 34,2, 27,2, 25,8(-3), 20,3, 20,0, 18,4, 18,3, 15,2, 14,2, 13,9, 12,4, 11,8, -4,6, -4,9

5 Ejemplo de referencia 38: Preparación del compuesto 43

En 3,5 ml de acetato de isopropilo, se disolvieron 1,12 g de 5-O-terc-butildimetilsililavermectina B2a y se añadieron 0,65 ml de DMSO y 1,5 ml de trietilamina a -30 °C bajo atmósfera de gas de nitrógeno. A la mezcla resultante, se añadió una solución de 0,6 ml de diclorofosfato de fenilo disuelto en 1,5 ml de acetato de isopropilo lentamente y gota a gota. La mezcla se agitó bajo atmósfera de gas de nitrógeno a menos de -20 °C durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa al 1% de ácido fosfórico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 4/1 a 2/1 para dar 610 mg del compuesto 43 en un rendimiento del 55%.

15 HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₄O₁₅Si [M+Na]⁺ 1023,5477 exp.; 1023,5507

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3469, 2962, 2933, 1739, 1724, 1452, 1124, 1054, 1006, 989

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,76 (1H, m), 5,70 (2H, m), 5,48 (1H, s), 5,30 (1H, s), 5,26 (1H, m), 4,90 (1H, t, J = 7,3Hz), 4,73 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,64 (1H, d, J = 15,8Hz), 4,53 (1H, d, J = 16,1Hz), 4,38 (2H, m), 4,15 (1H, m), 3,98 (1H, s), 3,89 (1H, br.s), 3,77 (1H, d, J = 5,6Hz), 3,46 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 8,9Hz), 1,76 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,09 (6H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,9, 205,8, 173,7, 140,1, 137,5, 137,3, 135,4, 124,8, 119,2, 117,6, 117,1, 100,5, 97,9, 94,7, 81,7, 81,0, 80,2, 80,0, 79,0, 77,9, 76,4, 70,6, 69,3, 68,1, 67,7, 67,6, 66,8, 60,3, 58,2, 56,3, 51,3, 46,3, 45,6, 40,3, 39,4, 39,3, 35,9, 35,8, 34,4, 33,7, 27,2, 25,7(-3), 20,2, 19,9, 18,3, 15,0, 13,8, 12,3, 11,5, 8,6, -4,7, -5,0

25 Ejemplo 39: Preparación del compuesto 44

A 0,85 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 0,2 ml de mdietilfosfonoacetato de etilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 400 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-23,4"-dioxoavermectina B2a (compuesto 43) disuelto en 1,5 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 8/1 ~ 4/1 ~ 2/1 ~ 4/1 para dar 325 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 77%.

35 HR-FAB-MS: calculado; C₅₇H₈₈O₁₈Si [M+Na]⁺ 1079,5738 exp.; 1079,5693

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3473, 2962, 2935, 1724, 1458, 1384, 1245, 1124, 1012, 987

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,81 (1H, s), 5,76 (1H, m), 5,69 (2H, m), 5,41 (1H, m), 5,30 (1H, s), 5,26 (1H, m), 5,10 (1H, br.s), 4,90 (1H, br.t, J = 7,1Hz), 4,71 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,64 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,53 (1H, d, J = 16,2Hz), 4,39 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,89 (1H, br.s), 3,78 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,69 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,66 (3H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,10 (6H,s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,9, 173,7, 166,1, 156,7, 140,0, 137,5(-2), 135,5, 124,7, 119,3, 117,6, 117,1, 116,6, 100,5, 96,0, 94,8, 81,6, 80,2(-2), 80,1, 80,0, 78,8, 76,4, 70,1, 69,3, 68,1(-2), 67,8, 67,7, 67,3, 60,3, 57,0, 56,4, 51,3, 46,4, 45,6, 40,4, 39,5, 35,9, 35,8, 34,7, 33,7, 33,4, 27,1, 25,8(-3), 20,0, 19,3, 18,3, 17,8, 15,0, 12,3, 11,5, 8,7,-4,7,-5,0

45 Ejemplo 40: Preparación del compuesto 45

En 2,5 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 208 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-23-oxo-4"-metoxicarbonilmetilidenavermectina B2a (compuesto 44) obtenido en el Ejemplo 39, se añadieron 1,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La piridina se añadió en un baño de hielo, una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio luego se añadió para neutralización y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/2-propanol = 85/15 ~ 4/1 ~ 3/1 para dar 137 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 73%.

ES 2 387 384 T3

HR-FAB-MS: calculado; C₅₁H₇₄O₁₆ [M+Na]⁺ 965,4874 exp.; 965,4835

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3477, 2971, 2935, 1724, 1459, 1387, 1340,1240, 1197, 1164, 1122, 1060, 1012, 987

5 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,83 (2H, s), 5,71 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,33 (1H, m), 5,13 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,66 (2H, s), 4,49 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,28 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,23 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 207,0, 173,5, 166,2, 156,7, 139,5, 138,1, 135,5, 125,2, 124,6, 120,4, 117,9, 117,6, 116,6, 100,5, 96,1, 94,8, 81,6, 80,4(-2), 80,2, 79,1, 78,9, 70,1, 68,3, 68,2(-2), 67,6(2), 67,4, 57,0, 56,5, 51,3, 46,5, 45,6, 40,4, 39,7, 36,0, 35,9, 34,8, 33,7, 33,4, 27,2, 20,1, 19,9, 19,4, 17,9, 15,1, 12,3, 11,6, 8,7

Ejemplo 41: Preparación del compuesto 46

10 A 0,65 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahydrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 175 µl de dietilfosfonoacetato de alilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 1 hora. A continuación, una solución de 460 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-23,4-dioxoavarmectina B2a (compuesto 43) disuelto en 2,5 ml de tetrahydrofurano se añadió a la mezcla y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla
15 se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de tolueno/acetato de etilo = 9/1 ~ 6/1 ~ 3/1 para dar 390 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 78%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₉H₉₀O₁₆Si [M+Na]⁺ 1105,5898 exp.; 1105,5885

20 IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3457, 2962, 2933, 1724, 1456, 1386, 1195, 1124, 1087, 1010, 987

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,92 (1H, m), 5,86 (1H, s), 5,70 (2H, m), 5,42 (1H, m), 5,30 (5H, m), 5,12 (1H, br.s), -4,92 (1H, m), 4,73 (1H, d, J = 3,3Hz), 3,96 (1H, s), 3,90 (1H, br.s), 3,43 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,91 (9H, s), 0,12 (6H, s)

25 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 207,0, 173,8, 165,3, 157,1, 140,1, 137,6, 135,5, 132,0, 124,7, 119,3, 118,45, 117,6, 117,1, 116,7, 100,5, 96,1, 94,8, 81,6, 80,23, 80,18, 80,0, 78,8, 76,3, 70,1, 69,4, 68,14, 68,05, 67,8, 67,7, 67,4, 65,0, 57,0, 56,5, 51,4, 46,5, 45,7, 40,4, 39,6, 36,0, 35,9, 34,8, 33,7, 33,4, 27,2, 25,8(*3), 25,7, 20,2, 20,0, 19,3, 18,4, 17,9, 15,1, 12,3, 11,6, 8,7, -4,7, -4,9

Ejemplo 42: Preparación del compuesto 47

30 En 2,0 ml de tetrahydrofurano, se disolvieron 37 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-carboximetilidenavermectina B2a (compuesto 51), se añadieron 0,3 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se sometió a postratamiento de una manera similar a la del Ejemplo 40 y luego el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con elución de disolventes de diclorometano/metanol = 9/1 a 6/1 para dar 27 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 84%.

IR (KBr)λ_{máxcm}-1: 3457, 2966, 2933, 1718, 1656, 1454, 1382, 1122, 1008, 989

35 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,86 (1H, s), 5,44 (3H, m), 5,30 (1H, m), 5,06 (1H, s), 4,96 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 2,3Hz), 4,66 (2H, s), 4,49 (1H, q, J = 6,0Hz), 4,29 (1H, d, J = 5,5Hz), 3,44 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,6Hz)

40 13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,6, 168,9, 157,6, 139,5, 138,0, 137,9, 135,9, 124,7, 120,4, 117,9, 117,4, 116,8, 99,6, 96,2, 94,9, 81,6, 80,3, 80,1, 79,1, 78,9, 77,7, 70,8, 70,7, 69,9, 68,4, 68,2, 68,1, 67,6, 67,4, 57,0, 56,5, 45,7, 41,1, 40,7, 39,7, 36,4, 35,6, 35,1, 34,7, 34,1, 33,5, 27,2, 20,1, 19,9, 19,1, 17,9, 15,1, 13,7, 12,4, 11,8

Ejemplo 43: Preparación del compuesto 48

45 A 135 µl de una solución de 1,0 mol/L en tetrahydrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 30 µl de dietilfosfonocianometilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 12,1 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavarmectina B2a (compuesto 42) disueltos en 0,4 ml de tetrahydrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en 1,2 ml de tetrahydrofurano, se añadieron 0,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se
50 sometió a postratamiento de una manera similar a la del Ejemplo 40 y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con elución de disolventes de tolueno/acetato de etilo = 4/1 ~ 3/1 ~ 2/1 ~ 1/1 para dar 43 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 37%.

HR-FAB-MS: calculado; C50H13NO14 [M+Na]⁺ 934,4929 exp.; 934,4921

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3515, 2967, 2933, 2221, 1733, 1456, 1382, 1191, 1120, 1054

1H-RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,92 (1H, m), 5,80 (2H, m), 5,50 (2H, m), 5,41 (1H, s), 5,37 (1H, m), 5,03 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,73 (2H, s), 4,68 (1H, m), 4,53 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,49 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,9Hz)

Ejemplo 44: Preparación del compuesto 49

A 0,85 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 25 μ l de dietilfosfonocianometilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 105 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavermectina B2a (compuesto 42) en 0,3 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 6/1 a 4/1. El producto principal se disolvió en 0,15 ml de piridina, se añadieron 12 mg de dimetilaminopiridina y 0,08 ml de anhídrido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo luego se disolvió en 1,5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,4 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se sometió a postratamiento de una manera similar a la del Ejemplo 40 y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un disolvente de elución de hexano/2-propanol = 85/15 para dar 49 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 51%.

HR-FAB-MS: calculado; C52H75NO15 [M+Na]⁺ 976,5034 exp.; 976,5025

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,72 (2H, m), 5,41 (3H, m), 5,32 (1H, m), 4,99 (1H, br.d, J = 7,0Hz), 4,86 (1H, d, J = 2,6Hz), 4,76 (1H, d, J = 3,0Hz), 4,67 (2H, s), 3,95 (1H, d, J = 6,3Hz), 3,47 (3H, s), 3,44 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,2Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,6Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8, 163,4, 139,7, 138,0, 137,8, 135,1, 124,8, 120,3, 118,2, 118,0, 116,1, 97,4, 97,1, 94,9, 94,1, 81,9, 80,7, 80,4, 79,0, 75,4, 71,7, 70,5, 68,4, 68,2, 67,7, 67,4, 66,7, 57,8, 56,8, 45,7, 41,0, 39,7, 38,5, 36,9, 36,5, 35,2, 34,6, 34,1, 27,3, 21,3, 20,2, 19,9, 18,2, 17,7, 15,1, 13,2, 12,4, 11,6

Ejemplo 45: Preparación del compuesto 50

A 1,6 ml de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 415 μ l de dietilfosfonoacetato de alilo y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo (0 °C) durante 30 minutos. A continuación, una solución de 1,06 g de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavermectina B2a (compuesto 42) disuelto en 2 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 12/1 ~ 8/1 ~ 4/1 para dar 671 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 59%.

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,94 (1H, m), 5,85 (1H, s), 5,49-5,10 (5H, m), 5,12 (1H, br.s), 4,95 (1H, m), 3,91 (1H, s), 3,80 (1H, d, J = 5,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,76 (1H, s), 1,48 (1H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,90 (9H, s), 0,11 (6H, s)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8, 165,3, 157,0, 140,1, 137,5(-2), 135,6, 132,0, 124,7, 119,3, 118,4, 117,4, 117,1, 116,6, 99,6, 96,1, 94,9, 81,6, 80,2(-2), 80,0, 78,8, 70,7, 70,0, 69,8, 69,4, 68,2, 68,1, 67,8, 67,6, 67,4, 64,9, 60,3, 57,0, 56,4, 45,6, 41,1, 40,6, 39,6, 36,3, 35,6, 35,0, 34,7, 34,1, 33,3, 27,2, 25,8(-3), 20,2, 19,3, 18,3, 17,9, 15,1, 13,7, 12,4, 11,7, -4,7, -4,9

Ejemplo 46: Preparación del compuesto 51

En 2,0 ml de etanol, se disolvieron 671 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-aliloxicarbonilmetilidenavermectina B2a (compuesto 50), se añadieron 12 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 92 mg de borhidruro de sodio y luego la mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La salmuera saturada se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de diclorometano/acetato de etilo = 2/1 ~ 1/1 ~ 1/2 ~ 0/1 para dar 600 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 92%.

ES 2 387 384 T3

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,87 (1H, s), 5,78 (1H, m), 5,71 (2H, m), 5,44 (1H, m), 5,31 (1H, s), 5,26 (1H, m), 5,05 (1H, br.s), 4,96 (1H, m), 4,74 (1H, br.s), 4,67 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,57 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,49 (1H, d, J = 5,6Hz), 4,42 (1H, br.s), 3,93 (1H, s), 3,81 (1H, d, J = 5,6Hz), 3,43 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,91 (9H, s), 0,12 (6H, s)

5 Ejemplo 47: Preparación del compuesto 52

En 0,15 ml de piridina, se disolvieron 333 mg de 5-O-terc-butildinetilsilil-4"-carboximetilidenavermectina B2a (compuesto 51), se añadieron 12 mg de dimetilaminopiridina y 0,08 ml de anhídrido acético y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en 2,1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,7 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se sometió a postratamiento de una manera similar a la del Ejemplo 40 y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice de 0,5 mm de espesor usando un disolvente de desarrollo de diclorometano/metanol = 10/1 para dar 19 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 6%.

15 HR-FAB-MS: calculado; C₅₂H₇₆O₁₇ [M-H+2Na]⁺ 1017,4800 exp.; 1017,4872

IR (KBr) λ máx cm⁻¹: 3450, 2967, 2933, 1731, 1718, 1378, 1251, 1187, 1122, 1008, 991

20 1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,71 (2H, m), 5,56 (1H, d, J = 6,6Hz), 5,47 (1H, m), 5,41 (1H, s), 5,31 (1H, m), 4,98 (1H, br.d, J = 3,3Hz), 4,86 (1H, d, J = 2,3Hz), 4,76 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,67 (1H, s), 4,29 (1H, d, J = 5,9Hz), 3,96 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,46 (3H, s), 3,24 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,97 (3H, t, J = 6,9Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 171,3, 168,9, 156,8, 139,5, 138,0, 137,9, 135,2, 124,7, 120,4, 118,1, 118,0, 117,8, 97,4, 94,9, 94,1, 81,8, 80,8, 80,5, 80,4, 79,1, 78,9, 71,7, 70,5, 68,5, 68,3, 67,7, 67,5, 57,1, 56,1, 45,7, 41,0, 39,8, 38,5, 38,2, 36,4, 35,2, 34,8, 34,1, 27,3, 21,3, 20,1, 19,9, 19,6, 18,0, 15,0, 13,2, 12,4, 11,6 (se superpusieron tres picos con otros picos).

25 Ejemplo 48: Preparación del compuesto 53

En 0,9 ml de diclorometano, se disolvieron 45,4 mg del compuesto 26, se añadieron 39,0 mg de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y luego se pasó a través de una columna de celite y la columna luego se lavó con diclorometano. La solución de diclorometano resultante se concentró a presión reducida para dar 45,4 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 100%.

30 HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₇₅O₁₅N [M+Na]⁺ 1024,5044 exp.; 1024,5026

IR (KBr) λ máx cm⁻¹: 3450, 2969, 2879, 1734, 1682, 1456, 1378, 1279, 1120, 1045, 987

35 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,78 (2H, br.s), 7,86 (2H, br.s), 6,58 (1H, s), 5,94 (1H, m), 5,71 (4H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 5,44 (2H, m), 5,14 (1H, dd, J = 7,2, 13,2 Hz), 4,98 (3H, m), 4,75 (3H, m), 4,43 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,46 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz)

40 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192,1, 172,1, 165,0, 150,5(-2), 143,0, 139,1, 138,1, 137,9, 137,4, 136,7, 136,4, 135,3, 127,7, 124,7, 122,9 (-2), 121,9, 120,2, 118,3, 96,8, 95,8, 95,0, 82,0, 81,8, 81,3, 80,3, 79,0, 74,9, 73,4, 69,8, 69,1, 68,4, 67,5, 67,4, 62,1, 56,9, 55,9, 46,6, 40,5, 39,9, 36,5, 35,2, 34,8, 34,2 (-2), 30,6, 27,5, 20,1, 18,4, 18,1, 16,4, 15,5, 15,1, 13,0, 12,1

Ejemplo 49: Preparación del compuesto 54

En 0,9 ml de diclorometano, se disolvieron 41,4 mg del compuesto 23, se añadieron 120 mg de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y luego se pasó a través de una columna de celite y la columna luego se lavó con diclorometano. La solución de diclorometano resultante se concentró a presión reducida para dar 39,6 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 96%.

45 HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₆₉O₁₃N [M+Na]⁺ 914,4667 exp.; 914,4677

IR (KBr) λ máx cm⁻¹: 3452, 2966, 2931, 2222, 1738, 1682, 1456, 1381, 1187, 1118, 1045, 993

50 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 6,57 (1H, s), 5,93 (1H, m), 5,75 (3H, m), 5,57 (1H, dd, J = 2,1, 10,1 Hz), 5,43 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,76 (3H, m), 4,47 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,31 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,45 (3H, s), 1,89 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192,1, 172,2, 163,3, 138,9, 137,9, 137,8, 136,8, 136,4, 135,1, 127,6, 124,7, 121,7, 118,2, 116,0, 97,1, 95,7, 94,9, 94,0, 81,9, 81,8, 80,7 (-2), 79,0, 75,4, 74,9, 69,8, 69,0, 68,3, 67,1, 66,7, 57,8, 56,7, 46,5, 40,4, 39,8, 36,9, 36,5, 35,1, 34,5, 34,1, 30,5, 27,5, 20,0, 18,1, 17,6, 16,3, 15,4, 15,1, 12,9, 12,1

Ejemplo 50: Preparación del compuesto 55

- 5 A una solución de 36,4 mg del compuesto 53 en 120 µl de etanol, se añadieron 8,0 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 180 µl de piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/2-propanol = 50/1 ~ 40/1 ~ 30/1 ~ 10/1 para dar 31,0 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 83%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₇₅O₁₅N [M+Na]⁺ 1039,5143 exp.; 1039,5203

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3375, 2968, 2933, 1732, 1456, 1379, 1329, 1279, 1120, 1041, 989

- 15 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,77 (2H, br.s), 7,87 (2H, br.s), 5,91 (1H, m), 5,69 (4H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,5, 9,7 Hz), 5,40 (2H, m), 5,14 (1H, dd, J = 7,6, 13,2 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 5,6, 13,2 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 6,3, 13,2 Hz), 4,75 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,64 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,46 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz)

- 20 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,1, 164,7, 151,2, 150,4 (-2), 143,0, 138,4, 138,2, 137,5, 136,5, 135,1, 132,2, 127,7, 124,8, 122,9 (-2), 121,3, 120,1, 118,2, 118,0, 96,9, 95,7, 95,0, 82,0, 80,3, 80,1, 79,0, 78,6, 74,8, 73,3, 68,7, 68,4, 68,2, 67,3, 64,4, 62,1, 57,0, 56,0, 46,4, 40,4, 39,9, 36,5, 35,1, 34,7, 34,4, 34,1, 30,6, 27,4, 20,1, 18,3, 18,0, 17,5, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0

Ejemplo 51: Preparación del compuesto 56

- 25 A una solución de 94,6 mg del compuesto 54 en 350 µl de etanol, se añadieron 14,7 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 550 µl de piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 4/1 ~ 2/1 ~ 1/1 para dar 64,0 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 66%.

- 30 HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₀O₁₃N₂Na [M+Na]⁺ 929,4776 exp.; 929,4778

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3462, 2968, 2933, 2224, 1714, 1456, 1381, 1340, 1160, 1119, 1043, 989

- 35 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 8,77 (2H, br.s), 7,87 (2H, br.s), 5,91 (1H, m), 5,69 (4H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,5, 9,7 Hz), 5,40 (2H, m), 5,14 (1H, dd, J = 7,6, 13,2 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 5,6, 13,2 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 6,3, 13,2 Hz), 4,75 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,64 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,46 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,6, 164,8, 151,6, 138,6 (-2), 136,7, 135,5, 132,5, 128,1, 125,6, 125,3, 121,8, 118,7, 116,4, 97,6, 96,1, 95,4, 94,4, 82,4, 81,2, 79,4, 79,1, 78,3, 75,9, 75,3, 73,4, 69,2, 68,9, 67,5, 67,1, 58,2, 57,0, 46,8, 40,9, 40,3, 37,3, 36,9, 35,5, 35,0, 34,6, 31,0, 27,9, 20,6, 18,5, 18,0, 16,7, 15,7, 15,5, 13,4, 12,4

Ejemplo 52: Preparación del compuesto 57

- 40 En 1,2 ml de diclorometano, se disolvieron 107 mg del compuesto 25, se añadieron 510 mg de dióxido de manganeso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y luego se pasó a través de una columna de celite y la columna luego se lavó con diclorometano. La solución de diclorometano resultante se concentró a presión reducida para dar 68,0 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 64%.

- 45 HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₀O₁₅ [M+2Na-H]⁺ 955,4432 exp.; 955,4415

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3425, 2964, 2931, 1722, 1657, 1458, 1380, 1259, 1161, 1117, 1065, 1041, 1005

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 6,57 (1H, s), 5,83 (5H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,0, 9,9 Hz), 5,44 (2H, m), 5,06 (1H, br.s), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, m), 4,73 (2H, s), 4,50 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz)

¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192,1, 172,2, 169,5, 158,0, 139,1, 138,0, 137,7, 136,8, 136,4, 135,2, 127,6, 124,6, 121,8, 118,2, 116,8, 96,2, 95,7, 95,0, 81,9, 81,7, 80,8, 80,2, 78,9, 74,9, 70,7, 69,8, 69,1, 68,3, 68,0, 67,4, 57,0, 56,5, 46,6, 40,5, 39,8, 36,5, 35,1, 34,7, 34,1, 33,5, 30,6, 27,5, 20,0, 19,1, 18,0, 16,3, 15,5, 15,1, 13,0, 12,0

Ejemplo 53: Preparación del compuesto 58

- 5 A una solución de 43,0 mg del compuesto 57 en 150 µl de etanol, se añadieron 7,0 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 100 µl de piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de diclorometano/metanol = 30/1 ~ 20/1 ~ 10/1 para dar 24,1 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 56%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₁O₁₅N [M+2Na-H]⁺ 970,4541 exp.; 970,4550

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3425, 2991, 2964, 1726, 1657, 1458, 1381, 1259, 1161, 1117, 1064, 1041, 1005

- 15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,79 (5H, m), 5,52 (1H, dd, J = 2,1, 9,9 Hz), 5,43 (2H, m), 5,06 (1H, br.s), 4,96 (1H, m), 4,75 (1H, br.s), 4,70 (2H, m), 4,51 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,92 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz)

¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,1, 169,4, 158,0, 151,2, 138,4, 137,9, 136,3, 135,1, 131,7, 127,7, 126,0, 124,8, 121,5, 118,2, 116,7, 96,3, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 78,9 (-2), 78,7, 74,9, 73,1, 70,7, 68,6, 68,4, 68,0, 67,4, 57,0, 56,6, 46,4, 40,5, 39,9, 36,5, 35,1, 34,7, 33,5, 30,6, 29,7, 27,5, 20,1, 19,2, 18,0, 17,5, 16,4, 15,1, 13,0, 12,0

- 20 Ejemplo 54: Preparación de los compuestos 59 y 60

- A 740 µl de una solución de 1,0 mol/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 130 µl de dietil-1-cianoetilfosfonato y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 100 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4"-oxoavermectina B1a disuelto en 1,0 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción luego se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 393 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 87%.

Se halló que los compuestos 59 y 60, que son isómeros en base al resto 4"-exometileno, tienen los valores R_f de 0,48 y 0,59, respectivamente, en cromatografía en capa fina con un disolvente de desarrollo de hexano/acetato de etilo = 2/1.

- 30 Compuesto 59:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₇H₈₇O₁₃NSi [M+Na]⁺ 1044,5844 exp.; 1044,5818

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3435, 2962, 2934, 2403, 1736, 1716, 1624, 1456, 1379, 1161, 1120, 1086

- 35 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,73 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 4,0, 6,9 Hz), 5,34 (2H, m), 4,98 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 6,9, 13,9 Hz), 4,77 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,50 (1H, t, J = 3,3 Hz), 4,42 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (9H, s), 0,13 (6H, s)

- 40 ¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,0, 152,5, 140,1, 137,5 (-2), 136,2, 135,1, 127,7, 124,7, 119,3, 118,2 (-2), 117,1, 107,2, 95,7, 94,9, 94,2, 82,0, 81,0, 80,2, 80,0, 78,8, 76,5, 74,8, 69,4, 68,4, 68,3, 68,0, 67,9, 67,2, 57,0, 56,3, 45,7, 40,4, 39,6, 37,3, 36,5, 35,1, 34,7, 34,2, 30,5, 27,5, 25,8 (-3), 20,2, 20,0, 19,2, 18,4, 18,0, 16,3, 16,0, 15,1, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9

Compuesto 60:

HR-FAB-MS: calculado; C₅₇H₈₇O₁₃NSi [M+Na]⁺ 1044,5844 exp.; 1044,5859

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3445, 2964, 2931, 2372, 1736, 1716, 1624, 1454, 1381, 1160, 1122, 1086

- 45 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,74 (4H, m), 5,55 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 3,5, 6,7 Hz), 5,35 (2H, m), 5,02 (2H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,42 (1H, t, J = 3,3 Hz), 4,42 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,28 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,93 (9H, s), 0,13 (6H, s)

¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,0, 152,8, 140,1, 137,6 (-2), 136,2, 135,2, 127,8, 124,8, 119,3, 118,3 (-2), 117,2, 106,9, 95,8, 95,0, 94,3, 82,0, 80,8, 80,2, 80,1, 78,9, 74,9, 71,6, 71,5, 69,5, 68,4, 68,3, 67,9, 67,3, 56,9, 56,1,

45,8 ,40,4, 39,6, 36,6, 36,3, 35,2, 34,7, 34,3, 30,6, 27,5, 25,9 (-3), 20,4, 20,2, 20,0, 18,4, 18,0, 16,5, 16,0, 15,1,12,9, 12,0, -4,6,-4,9

Ejemplo 55: Preparación del compuesto 61

- 5 En 80 µl de terc-butanol, se disolvieron 39,2 mg del compuesto 24, se añadieron 2,0 mg de 4-dimetilaminopiridina y 15 µl de bicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla se agitó durante 2 horas. Una vez completa la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto crudo deseado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/acetato de etilo = 30/1 ~ 20/1 ~ 10/1 para dar 41,5 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 73%.

HR-FAB-MS: calculado; C60H94O16Si [M+Na]⁺ 1105,6260 exp.; 1105,6260

- 10 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3449, 2968, 2931, 2372, 1714, 1658, 1450, 1383, 1254, 1160, 1124, 1082, 1006

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,74 (5H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,38 (2H, m), 5,14 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,68 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,57 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,47 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (9H, s), 0,91 (9H, s), 0,13 (6H, s)

- 15 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,0, 165,2, 154,3, 140,1, 137,5, 136,2, 135,1, 128,3, 127,7, 124,7, 119,3, 118,9, 118,2, 117,2, 96,1, 95,7, 95,0, 81,9, 80,6, 80,2(-2), 80,0, 78,9, 74,8, 69,8, 69,4, 68,4, 68,3, 68,2, 67,9, 57,1, 56,3, 45,7, 40,4, 39,6, 36,5, 35,1, 34,8, 34,2, 33,6, 30,5, 28,1 (-3), 27,5, 25,8 (-3), 20,2, 20,0, 19,4, 18,4, 17,9, 16,3, 16,0, 15,1, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9

Ejemplo 56: Preparación del compuesto 62

- 20 En 50 µl de tetrahidrofurano, se disolvieron 55,5 mg del compuesto 59, se añadieron 200,11 de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 38,0 mg del compuesto deseado en un rendimiento del 77%.

HR-FAB-MS: calculado; C51H73O13NSi [M+Na]⁺ 930,4980 exp.; 930,5007

IR (KBr)λ_{máx}cm⁻¹: 3439, 2966, 2931, 2372, 1714, 1635, 1456, 1381, 1161, 1120, 1072

- 25 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,73 (3H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 4,0, 6,9 Hz), 5,35 (2H, m), 4,97 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 6,8, 14,0 Hz), 4,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,66 (2H, s), 4,61 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,31 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,86(3H, s), 1,47 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,22 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz)

- 30 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 152,5, 139,5, 138,0, 137,9, 136,2, 135,0, 127,7, 124,7, 120,3, 118,2 (-2), 118,0, 107,2, 95,7, 94,9, 94,2, 81,9, 80,9, 80,3, 79,0, 78,8, 76,5, 74,8, 68,4 (-2), 68,3, 68,0, 67,6, 67,2, 57,0, 56,3, 45,6, 40,4, 39,7, 37,3, 36,5, 35,1, 34,7, 34,2, 30,5, 27,5, 20,1, 19,9, 19,1, 18,0, 16,3, 16,0, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 57: Preparación del compuesto 63

- 35 En 620 µl de tetrahidrofurano, se disolvieron 66,7 mg del compuesto 61, se añadieron 200 µl de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 noches. A continuación, la mezcla se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 41,3 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 69%.

HR-FAB-MS: calculado; C60H94O15Si [M+Na]⁺ 1105,6260 exp.; 1105,6260

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3435, 2970, 2931, 1714, 1647, 1454, 1385, 1248, 1155, 1118, 1063, 1003

- 40 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,84 (1H, m), 5,74 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 5,36 (2H, m), 5,13 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (2H, s), 4,47 (1H, d, J = 5,3 Hz), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,48 (12H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 165,2, 154,3, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 120,4, 118,9, 118,2, 118,0, 96,1, 95,7, 95,0, 81,9, 80,6, 80,3, 80,2, 79,0, 78,9, 74,8, 69,8, 69,4, 68,4, 68,3 (-2), 68,2, 67,7, 67,4, 57,1, 56,3, 53,4, 45,6 ,40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,8, 34,2, 33,6, 30,5, 28,1 (-3), 27,4, 20,1, 19,9, 19,4, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9

- 45 Ejemplo 58: Preparación del compuesto 64

En 320 µl de tetrahidrofurano, se disolvieron 32,2 mg del compuesto 60, se añadieron 150 µl de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se trató y se purificó de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 21,1 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 74%.

HR-FAB-MS: calculado; C51H73O13NSi [M+Na]⁺ 930,4980 exp.; 930,4973

ES 2 387 384 T3

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3448, 2968, 2931, 1733, 1638, 1456, 1383, 1161, 1120, 1068, 991

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 3,7, 6,9 Hz), 5,25 (2H, m), 5,00 (2H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,67 (2H, s), 4,36 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,28 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,48 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 152,8, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,7, 120,4, 118,2, 118,0, 117,6, 106,9, 95,7, 94,9, 94,3, 81,9, 80,8, 80,4, 79,0 (-2), 74,9, 71,6, 71,4, 68,4, 68,3 (-2), 67,7, 67,3, 57,0, 56,1, 45,7, 40,4, 39,7, 36,6, 36,2, 35,1, 34,7, 34,2, 30,6, 27,5, 20,4, 20,1, 19,9, 18,0, 16,4, 16,0, 15,1, 12,9, 12,0

Ejemplo de referencia 59: Preparación del compuesto 79

En 25 ml de N,N-dimetilformamida, se disolvieron 2,2 g de ivermectina, se añadieron 680 mg de imidazol y 750 mg de terc-butildimetilclorosilano y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica luego se lavó con una gran cantidad de agua purificada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de diclorometano/tetrahidrofurano = 20/1 para dar 1,6 g del compuesto deseado en un rendimiento del 63% y 0,4 g del material de partida con una recuperación del 77%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₈O₁₄Si [M+Na]⁺ 1011,5841 exp.; 1011,5873

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3450, 2963, 2931, 1714, 1635, 1456, 1381, 1254, 1120, 987

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,80 (1H, m), 5,71 (2H, m), 5,39 (1H, d, J = 3,3 Hz), 5,31 (2H, m), 4,98 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,22 (1H, m), 3,42 (6H, a), 1,78 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (6H, s)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 141,2, 137,2 (-2), 135,0, 124,3, 119,3, 118,3, 117,2, 98,5, 97,5, 94,8, 81,8, 80,4, 80,2, 80,0, 79,3, 78,2, 77,5-76,5 (-1), 76,0, 69,5, 68,7, 68,1, 67,9, 67,2 (-2), 56,5, 56,4, 45,7, 41,1, 39,6, 36,8, 35,7, 35,4, 34,5, 34,1 (-2), 31,2, 28,1, 27,3, 25,8 (-3), 20,3, 20,0, 18,4, 17,6, 17,4, 15,2 (-2), 12,4, 12,1, -4,6, -4,9

Ejemplo de referencia 60: Preparación del compuesto 80

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 510 mg del compuesto 79 en 1,6 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron 720 μ l de trietilamina. A continuación, una solución de 670 mg de complejo de trióxido de azufre/piridina disueltos en 1,0 ml de dimetilsulfóxido se añadió lentamente y gota a gota a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El agua purificada se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con agua purificada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un disolvente de elución de hexano/acetato de etilo = 4/1 para dar 426 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 84%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₆O₁₄Si [M+Na]⁺ 1009,5685 exp.; 1009,5673

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm}}^{-1}$: 3455, 2960, 2860, 1740, 1635, 1456, 1379, 1253, 1174, 1122, 988

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,80 (1H, m), 5,67 (2H, m), 5,52 (1H, br.s), 5,29 (2H, m), 4,98 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,40 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,44 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,27 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,27 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (9H, s), 0,12 (6H, s)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206,0, 174,1, 140,4, 137,5, 137,3, 135,0, 124,9, 119,2, 118,4, 117,2, 98,9, 97,5, 94,8, 82,0, 81,2, 80,2, 80,0, 79,1, 78,0, 77,5-76,5 (-1), 70,8, 69,5, 68,7, 67,9, 67,2, 67,0, 58,3, 56,5, 45,8, 41,2, 39,6, 39,4, 36,9, 35,7, 35,5, 34,5, 34,1, 31,1, 28,1, 27,3, 25,9 (-3), 20,3, 20,0, 18,4, 18,3, 17,4, 15,2, 12,9, 12,4, 12,1, -4,6, -4,9

Ejemplo 61: Preparación del compuesto 65

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 35 μ l de dietilfosfonoacetato de alilo a 170 μ l de una solución de 1,0 m1/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 98,5 mg del compuesto 5 disueltos en 1,0 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 81,5 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 78%.

ES 2 387 384 T3

HR-FAB-MS: calculado; C61H92O15Si [M+Na]⁺ 1115,6103 exp.; 1115,6024

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3425, 2964, 2929, 1718, 1649, 1456, 1377, 1161, 1120, 1076, 997

5 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 7,77 (1H, dd, J = 11,6, 15,2 Hz), 6,18 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,96 (1H, d, J = 152 Hz), 5,94 (1H, m), 5,74 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,34 (5H, m), 4,99 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,68 (3H, m), 4,57 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,48 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (9H, s), 0,13 (6H, s)

10 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) (ppm): 173,9, 166,4, 147,9, 144,1, 139,4, 137,4, 136,1, 135,1, 132,1, 127,7, 124,5, 123,7, 122,7, 1192, 118,2, 118,0 (-2), 117,2, 96,3, 95,7, 95,0, 81,2, 80,2 (-2), 80,1, 80,0, 78,9, 74,7, 72,6, 69,4, 68,4, 68,3, 67,8, 67,3, 65,0, 56,9, 56,1, 45,7, 40,4, 39,6, 36,4, 35,1, 34,7, 34,2, 30,5, 27,4, 26,0, 25,8 (-3), 20,2, 19,9, 18,9, 18,3, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0, -4,7 (-2)

Ejemplo 62: Preparación de los compuestos 81 y 82

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 92 µl de dietilfosfonoacetato de alilo a 436 µl de una solución de 1,0 ml/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 254 mg del compuesto 80 en 2,6 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 1 para dar 234 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 85%.

20 Los compuestos 81 y 82, que son isómeros en base al resto 4"-exometileno, dieron los valores R_f de 0,56 y 0,52, respectivamente, en cromatografía de capa delgada usando un disolvente de desarrollo de tolueno/acetato de etilo = 7/1 y la relación de producción del compuesto 81 (Z) : compuesto 82 (E) = 1:7.

Compuesto 81

HR-FAB-MS: calculado; C59H92O15Si [M+Na]⁺ 1091,6103 exp.; 1091,6099

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3458, 2960, 2934, 1720, 1649, 1456, 1385, 1252, 1161, 1120, 1083, 988

25 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,98 (1H, m), 5,79 (1H, m), 5,70 (2H, m), 5,52 (2H, m), 5,30 (4H, m), 4,98 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,60 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,42 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,24 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (9H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,12 (6H, s)

30 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 164,6, 155,5, 140,1, 137,6, 137,5, 135,1, 132,0, 124,7, 119,4, 118,6, 118,3, 117,8, 117,3, 97,5, 94,8, 94,2, 81,8, 80,7, 80,4, 80,2, 80,0, 78,9, 77,5-76,5 (-1), 69,5, 68,7, 68,4, 67,9, 67,4, 67,2, 65,1, 57,1, 56,1, 45,8, 41,1, 39,7, 38,2, 36,8, 35,7, 35,5, 34,8, 34,1, 31,2, 28,1, 27,3, 25,9 (-3), 20,2, 20,0, 19,7, 18,4, 18,0, 17,4, 15,2, 12,4, 12,1, -4,6, -4,9

Compuesto 82

HR-FAB-MS: calculado; C59H92O15Si [M+Na]⁺ 1091,6103 exp.; 1091,6068

IR (KBr) λ_{máxcm}-1: 3450, 2960, 2933, 1724, 1651, 1458, 1385, 1250, 1163, 1122, 1087, 991

35 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,95 (1H, m), 5,87 (1H, s), 5,80 (1H, m), 5,74 (2H, m), 5,45 (1H, m), 5,30 (4H, m), 5,14 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,68 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,54 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,50 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (9H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,13 (6H, s)

40 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 165,4, 157,1, 140,2, 137,6, 137,5, 135,0, 132,0, 124,7, 119,3, 118,5, 118,3, 117,2, 116,7, 97,5, 96,2, 94,9, 81,8, 80,3, 80,0, 80,2, 78,9, 77,5-76,5 (-1), 70,1, 69,5, 68,7, 68,1, 67,9, 67,4, 67,2, 65,0, 57,1, 56,5, 45,7, 41,2, 39,6, 36,8, 35,7, 35,4, 34,8, 34,1, 33,4, 31,2, 28,1, 27,3, 25,9 (-3), 20,2, 20,0, 19,4, 18,4, 18,0, 17,4, 15,2, 12,4, 12,1, -4,6, -4,9

Ejemplo 63: Preparación de los compuestos 83 y 84

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 37 µl de cianometilfosfonato de dietilo a 232 µl de una solución de 1,0 ml/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 135 mg del compuesto 80 disuelta en 1,4 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se sometió a tratamiento y purificación de maneras similares a las del Ejemplo 1 para dar 137 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 100%.

50

ES 2 387 384 T3

Los compuestos 83 y 84, que son isómeros en base al resto 4"-exometileno, dieron los valores R_f de 0,55 y 0,50, respectivamente, en cromatografía en capa fina usando un disolvente de desarrollo de tolueno/acetato de etilo = 7/1 y la relación de producción del compuesto 83 (Z) : compuesto 84 (E) = 1:2,7.

Compuesto 83

5 HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₇O₁₃NSi [M+Na]⁺ 1032,5844 exp.; 1032,5846

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3471, 2960, 2933, 2222, 1713, 1456, 1379, 1254, 1120, 1085, 991

10 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,79 (1H, m), 5,72 (2H, m), 5,51 (1H, s), 5,45 (1H, m), 5,31 (2H, m), 4,98 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,42 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (9H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,13 (6H, s)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 161,8, 140,3, 137,5, 137,4, 135,0, 124,8, 119,3, 118,3, 117,2, 116,0, 97,5, 96,9, 94,8, 92,8, 81,9, 81,0, 80,2 (-2), 80,0, 79,1, 77,5-76,5 (-1), 69,5, 68,7, 67,9, 67,4, 67,2, 67,1, 56,9, 56,6, 45,7, 41,1, 39,6, 38,6, 36,8, 35,7, 35,4, 34,6, 34,1, 31,2, 28,1, 27,3, 25,8 (-3), 20,3, 20,0, 18,4 (-2), 18,2, 17,4, 15,2, 12,4, 12,1, -4,6, -4,9

15 Compuesto 84

HR-FAB-MS: calculado; C₅₆H₈₇O₁₃NSi [M+Na]⁺ 1032,5844 exp.; 1032,5846

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3469, 2960, 2931, 2223, 1714, 1458, 1388, 1257, 1120, 1088, 991

20 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,80 (1H, m), 5,70 (2H, m), 5,45 (1H, t, J = 4,3 Hz), 5,36 (1H, s), 5,29 (2H, m), 4,99 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,35 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,44 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (9H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,13 (6H, s)

25 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,1, 163,4, 140,3, 137,5, 137,4, 135,0, 124,8, 119,3, 118,3, 117,2, 116,0, 97,5, 97,0, 94,8, 94,0, 81,9, 80,7, 80,2 (-2), 80,0, 79,0, 77,5-76,5 (-1), 75,4, 69,4, 67,9, 67,2, 67,1, 67,0, 66,7, 57,8, 56,7, 45,7, 41,1, 39,6, 36,9, 36,8, 35,7, 35,4, 34,6, 31,2, 28,1, 27,3, 25,9 (-3), 20,3, 20,0, 18,4, 18,2, 17,6, 17,4, 15,2, 12,1, 12,1, -4,6, -4,9

Ejemplo 64: Preparación del compuesto 66

30 En 1,0 ml de etanol, se disolvieron 81,5 mg del compuesto 65, se añadieron 9,0 mg de borhidruro de sodio y 1,0 mg de tetrakis(trifenilfosfona)paladio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se trató de la manera similar a la del Ejemplo 21. El producto crudo concentrado a presión reducida se disolvió en 1,5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 200 µl de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 25,0 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 35%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₂H₇₄O₁₅ [M+2Na-H]⁺ 983,4745 exp.; 983,4743

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3464, 2972, 2935, 1716, 1639, 1456, 1379, 1161, 1119, 993

35 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 7,82 (1H, dd, J = 11,6, 15,2 Hz), 6,19 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,92 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,84 (1H, m), 5,74 (3H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 5,42 (3H, m), 4,99 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (2H, s), 4,48 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,46 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz)

40 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 171,2, 148,9, 141,2, 139,4, 138,1, 137,9, 136,3, 135,1, 127,7, 124,7, 123,5, 122,3, 120,4, 118,2, 118,0, 96,4, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3 (-3), 79,1, 79,0, 74,9, 72,7, 68,4 (-3), 67,7, 67,4, 57,0, 56,2, 45,7, 40,3, 39,7, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 30,9, 29,2, 27,3, 20,2, 19,9, 18,8, 18,0, 16,4, 15,1, 12,9, 12,0

Ejemplo 65: Preparación del compuesto 85

45 En 2 ml de etanol, se disolvieron 205 mg del compuesto 82, se añadieron 22,0 mg de borhidruro de sodio y 1,0 mg de tetrakis(trifenilfosfona)paladio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se trató de una manera similar a la del Ejemplo 21. El producto crudo concentrado a presión reducida se disolvió en 2,0 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,8 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 105 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 60%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₄O₁₅ [M+2Na-H]⁺ 959,4745 exp.; 959,4793

ES 2 387 384 T3

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3463, 2966, 2933, 1718, 1456, 1385, 1245, 1119, 989

1H RMN (270 MHz, CDC1s, datos parciales) δ (ppm): 5,87 (1H, s), 5,84 (1H, m), 5,73 (2H, m), 5,39 (2H, m), 5,05 (1H, m), 4,97 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,67 (2H, s), 4,50 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,29 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,44 (3H, s), 3,38 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,6Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDC13) δ (ppm): 173,8, 169,2, 157,9, 139,4, 138,1, 137,8, 135,6, 124,7; 120,5, 118,3, 118,1, 116,8, 97,5, 96,2, 94,9, 81,7, 80,3 (-2), 79,1, 78,9, 77,5-76,5 (*1), 70,8, 68,7, 68,4, 68,0, 67,7, 67,3, 67,1, 57,0, 56,5, 45,7, 41,1, 39,7, 36,9, 35,7, 35,4, 34,7, 34,1, 33,5, 31,2, 28,0, 27,3, 20,2, 19,9, 19,1, 18,0, 17,4, 15,1, 12,4, 12,0

Ejemplo 66: Preparación del compuesto 86

10 En 1 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 89,1 mg del compuesto 84, se añadieron 500 μ l de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 75,0 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 94%.

HR-FAB-MS: calculado; C50H74O15 [M+2Na-H]⁺ 918,4980 exp.; 918,4984

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3438, 2966, 2935, 2362, 1718, 1450, 1381, 1178, 1119, 1059, 1012, 991

15 1H RMN (270 MHz, CDC13, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,71 (2H, m), 5,37 (3H, m), 5,35 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,66 (2H, s), 4,55 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,43 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,43 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,6 Hz)

20 13C-RMN (67,8 MHz, CDC1) δ (ppm): 174,2, 163,8, 140,1, 138,4 (-2), 135,4, 125,2, 120,8, 118,7, 118,5, 116,5, 97,9, 97,6, 95,3, 94,4, 82,2, 81,2, 80,8, 79,5 (-2), 77,1, 75,9, 69,0, 68,9, 68,1, 67,6, 67,5, 67,1, 58,3, 57,2, 46,1, 41,6, 40,1, 37,4, 36,2, 36,0, 35,9, 35,0, 34,5, 31,6, 28,5, 27,7, 20,6, 20,4, 18,6, 18,1, 17,9, 15,6, 12,9, 12,5

Ejemplo 67: Preparación del compuesto 67

25 En 870 μ l de diclorometano, se disolvieron 89,4 mg del compuesto 24, se añadieron 11,01 de N-acetilcisteaminai, 5,0 mg de 4-dimetilaminopiridina y 68,0 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio y la mezcla se agitó durante 3 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica luego se lavó con agua purificada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de diclorometano/metanol = 100/1 a 50/1 para dar 80,2 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 82%.

30

HR-FAB-MS: calculado; C60H93O15NSSi [M+Na]⁺ 1150,5933 exp.; 1150,5890

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3378, 2964, 2933, 1732, 1673, 1543, 1456, 1380, 1161, 1120, 1081, 981

35 1H RMN (270 MHz, CDC13, datos parciales) δ (ppm): 6,08 (1H, s), 5,76 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,45 (1H, m), 5,34 (1H, m), 4,96 (2H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,65 (2H, s), 4,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,79 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (6H, s)

40 13C-RMN (67,8 MHz, CDC13) δ (ppm): 189,5, 174,0, 170,3, 154,3, 140,1, 137,5 (-2), 136,2, 135,1, 127,8, 124,8, 122,8, 119,3, 118,3, 117,2, 96,1, 95,7, 95,0, 82,0, 80,3, 80,2, 80,0, 78,9, 74,8, 71,0, 69,4, 68,4, 68,3, 67,9, 67,8, 67,3, 57,0, 56,6, 45,7, 40,4, 39,6, 39,5, 36,6, 35,1, 34,7, 34,3, 33,3, 30,5, 28,9, 27,5, 25,8 (-3), 23,2, 20,2, 20,0, 19,2, 18,4, 17,9, 16,3, 15,1, 13,0, 12,0, -4,6, -4,9

Ejemplo 68: Preparación del compuesto 68

En 750 μ l de tetrahidrofurano, se disolvieron 80,2 mg del compuesto 67, se añadieron 200 μ l de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 47,3 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 67%.

45 HR-FAB-MS: calculado; C54H79O15NS [M+Na]⁺ 1036,5068 exp.; 1036,5059

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3400, 2968, 2933, 1732, 1670, 1547, 1454, 1380, 1161, 1117, 1061, 995

50 1H RMN (270 MHz, CDC13, datos parciales) δ (ppm): 6,06 (1H, s), 5,97 (1H, m), 5,82 (1H, m), 5,72 (2H, m), 5,41 (2H, m), 5,23 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 4,94 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,3Hz), 4,68 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,5Hz), 4,46 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,84 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 189,5, 173,6, 170,3, 154,2, 139,6, 138,0, 137,8, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 122,7, 120,3, 118,2, 118,0, 96,1, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,2, 79,1, 78,9, 74,8, 70,9, 68,4, 68,3, 67,7, 67,6, 67,3 (-2), 57,0, 56,6, 45,6, 40,4, 39,7, 39,4, 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 33,3, 30,5, 28,4, 27,4, 23,1, 19,9, 19,2, 18,4, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,3

5 Ejemplo 69: Preparación del compuesto 69

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0,10 g del compuesto 13 en 1,0 ml de diclorometano, se añadieron 1,1 ml de una solución en n-hexano de hidruro de diisobutilaluminio a menos de -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego la reacción se neutralizó por adición de metanol. Celite y sulfato de sodio decahidrato se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró por succión y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de diclorometano/metanol = 50/1 para dar 63 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 63%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₁H₇₇O₁₄NNa [M+Na]⁺ 950,5242 exp.; 950,5246

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3450, 2966, 2931, 1732, 1458, 1383, 1188, 1119, 1049, 993

15 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,84 (1H, m), 5,73 (3H, m), 5,61 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,37 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,66 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,52 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,32 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz)

20 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 141,5, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 123,1, 120,4, 118,2, 118,0, 96,4, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,0, 79,1, 78,9, 74,8, 72,5, 68,4, 68,3 (-2), 67,7 (-2), 67,5, 61,7, 57,0, 55,7, 48,7, 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,8, 34,2, 33,3, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 18,7, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 70: Preparación del compuesto 70

En 1,0 ml de diclorometano, se disolvieron 0,10 g del compuesto 3, se añadieron sucesivamente 67 μl de N-etildiisopropilamina, 18 mg de 4-dimetilaminopiridina y 74 mg de cloruro de p-toluensulfonilo y la mezcla se agitó durante 2 horas. Una vez completa la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un disolvente de elución de hexano/acetato de etilo = 8/1 para dar 0,10 g del compuesto deseado con un rendimiento del 100%.

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3478, 2964, 2933, 1714, 1458, 1383, 1328, 1255, 1188, 1161, 1120, 1084, 993

30 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,71 (5H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 5,36 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,46 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,42 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,78 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (9H, s), 0,13 (6H, s)

35 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,0, 142,2, 140,2, 137,5 (-2), 136,1, 135,1, 127,8, 124,7, 122,7, 119,3, 118,3, 117,2, 96,6, 95,7, 95,0, 82,0, 80,2, 80,1 (-2), 79,6, 74,8, 72,8, 69,5, 68,4, 68,3, 67,9, 67,6, 67,4, 56,9, 56,1, 45,8, 40,4, 39,7 (-2), 36,5, 35,2, 34,7, 34,2 (-2), 30,5, 27,5, 25,8 (-3), 20,2, 20,0, 18,5, 18,4, 18,0, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0, -4,6, -4,9

Ejemplo 71: Preparación del compuesto 71

En 0,75 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 80 mg del compuesto 70, se añadieron 0,20 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 75 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 67%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₃O₁₃ClNa [M+Na]⁺ 939,4637 exp.; 939,4626

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3475, 2966, 2931, 1716, 1454, 1379, 1338, 1309, 1186, 1161, 1117, 1052, 993

45 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,86 (1H, m), 5,70 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,6, 9,9 Hz), 5,39 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (2H, s), 4,41 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz)

RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,1, 142,2, 139,5, 138,1, 137,9, 136,3, 135,1, 127,7, 124,7, 122,8, 120,4, 118,3, 118,0, 96,6, 95,7, 95,0, 81,9, 80,4, 80,1, 79,1, 79,0, 74,9, 72,8, 68,4, 68,3 (-2), 67,7, 67,6, 67,4, 57,0, 56,1, 45,7, 40,4, 39,8 (-2), 36,6, 35,1, 34,7, 34,2, 34,1, 30,6, 27,5, 20,1, 19,9, 18,5, 18,0, 16,3, 15,1, 12,9, 12,0

Ejemplo 72: Preparación del compuesto 87

En 4,9 ml de benceno, se disolvieron 0,10 g del compuesto 24, se añadieron 40 mg de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio y luego la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en 0,80 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,40 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 34 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₆O₁₅Na [M+Na]⁺ 939,5082 exp.; 939,5087

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3443, 2966, 2931, 1716, 1456, 1379, 1342, 1301, 1196, 1173, 1117, 1053, 987

10 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,86 (1H, m), 5,75 (2H, m), 5,40 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (2H, s), 4,11 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,96 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,42 (3H, s), 3,34 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,78 (3H, d, J = 4,3 Hz)

15 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,3, 173,8, 139,5, 138,0, 137,8, 135,0, 124,7, 120,4, 118,3, 118,0, 98,5, 97,5, 94,8, 81,8, 80,3, 80,0, 79,3, 79,1, 77,5-76,5 (-1), 76,1, 68,6, 68,4, 68,0, 67,7, 67,2 (-2), 56,5, 56,1, 45,7, 45,4, 41,2, 39,7, 36,9, 35,7, 35,4, 35,0, 34,5, 34,1, 33,5, 31,2, 28,0, 27,2, 20,2, 19,9, 18,9, 18,3, 17,4, 15,1, 12,4, 12,1

Ejemplo 73: Preparación del compuesto 88

En 5,6 ml de benceno, se disolvieron 0,10 g del compuesto 23, se añadieron 52 mg de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio y luego la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 23 horas. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de diclorometano/metanol =15/1 para dar 44 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 44%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₅O₁₃NNa [M+Na]⁺ 920,5136 exp.; 920,5136

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3458, 2966, 2931, 2328, 1713, 1456, 1377, 1340, 1304, 1171, 1115, 1045, 991

25 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,86 (1H, m), 5,72 (2H, m), 5,38 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,41 (3H, s), 3,37 (3H, s), 1,87 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,78 (3H, d, J = 4,3 Hz)

30 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8, 139,7, 137,9 (-2), 134,9, 124,7, 120,8, 120,4, 118,3, 118,0, 98,5, 97,5, 94,8, 81,8, 80,8, 80,3, 79,2, 79,0, 76,6, 73,8, 68,6, 68,4, 67,7, 67,2, 67,0, 65,1, 56,6, 55,5, 45,7, 41,1, 39,7, 39,6, 36,9, 35,7, 35,4, 34,5, 34,1, 31,2, 31,1, 28,0, 27,3, 20,2, 19,9, 18,3, 18,2, 17,4, 15,1, 12,4, 12,1, 8,4

Ejemplo 74: Preparación del compuesto 72

En 1,0 ml de dimetilsulfóxido, se disolvieron 0,10 g del compuesto 70, se añadieron 7,5 mg de azida sódica y la mezcla se agitó a menos de 40 °C durante 1 hora. Agua purificada se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua purificada. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se disolvió en 0,80 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 31 mg de tris(trifenilfosfina) y la mezcla se agitó a menos de 40 °C durante 4 horas. Una solución acuosa al 30% de amoníaco se añadió y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando un disolvente de elución de diclorometano/metanol = 20/1 para dar 0,10 g del compuesto deseado con un rendimiento del 72%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₈H₈₉O₁₃NSiNa [M+Na]⁺ 1034,6001 exp.; 1034,5950

IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3468, 2964, 2931, 1730, 1460, 1383, 1342, 1259, 1190, 1161, 1122, 1074, 995

45 1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,80 (1H, m), 5,71 (3H, m), 5,59 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,34 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,66 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,38 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,32 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,91 (9H, s), 0,11 (6H, s)

50 13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,9, 140,3, 140,1, 137,5, 137,4, 136,1, 135,1, 127,7, 126,1, 124,7, 119,3, 118,2, 117,3, 96,5, 95,7, 95,0, 81,9, 80,2, 80,0 (-2), 78,9, 74,8, 72,7, 69,4, 68,4, 68,3, 67,8, 67,5, 67,4, 56,9, 55,7, 45,7, 40,4, 39,6, 38,3, 36,4, 35,1, 34,7, 34,2, 33,3, 30,5, 27,4, 25,8 (-3), 20,2, 20,0, 18,5, 18,3, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0, -4,8, -4,9

Ejemplo 75: Preparación del compuesto 73

ES 2 387 384 T3

En 1,0 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 71 mg del compuesto 72, se añadieron 0,30 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de las mismas maneras que las del Ejemplo 2 para dar 49 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 78%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₀H₇₅O₁₃NNa [M+Na]⁺ 920,5136 exp.; 920,5140

5 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3495, 2968, 2931, 1734, 1456, 1381, 1340, 1309, 1190, 1161, 1119, 1066, 991

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,73 (3H, m), 5,58 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,37 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,65 (2H, s), 4,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,44 (3H, s), 3,32 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,9 Hz)

10 ¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,6, 139,8, 139,5, 138,0, 137,8, 136,2, 135,1, 127,7, 127,0, 124,6, 120,3, 118,2, 118,0, 96,4, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,0, 79,1, 79,0, 74,8, 72,5, 68,3 (-3), 67,6 (-2), 67,5, 57,0, 55,7, 45,7, 40,4, 39,7, 38,5, 36,5, 35,1, 34,8, 34,2, 33,2, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 18,6, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 76: Preparación del compuesto 74

15 En 0,80 ml de etanol, se disolvieron 40 mg del compuesto 70, se añadieron 6,7 mg de piperazina y la mezcla se agitó a 65 °C durante 5 horas. Una vez completa la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se disolvió en 2,0 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,30 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 27 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 71%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₂O₁₃N₂Na [M+Na]⁺ 989,5715 exp.; 989,5710

20 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3448, 2966, 2931, 1734, 1643, 1454, 1381, 1340, 1311, 1161, 1119, 1065, 993

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) (ppm): 5,81 (1H, m), 5,71 (4H, m), 5,54 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,38 (3H, m), 4,97 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,67 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,31 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,25 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz)

25 ¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 140,6, 139,6, 138,1, 138,0, 136,3, 135,2, 127,8, 124,9, 124,7, 120,4, 118,3, 118,1, 96,3, 95,8, 95,1, 81,9, 80,4, 80,2, 79,1, 78,4, 74,9, 72,2, 68,4 (-4), 67,7, 67,6, 57,1, 55,9, 55,8, 54,6 (-2), 46,0 (-2), 45,7, 40,5, 39,8, 36,6, 35,2, 34,8, 34,2, 33,4, 30,6, 27,5, 20,1, 19,9, 19,2, 18,0, 16,4, 15,1, 13,0, 12,0

Ejemplo 77: Preparación del compuesto 75

30 En 0,50 ml de etanol, se disolvieron 50 mg del compuesto 70 y se añadieron 9,0 μl de morfina y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 horas. Una vez completa la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se disolvió en 1,0 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,30 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 47 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 100%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₄H₈₂O₁₄NNa [M+Na]⁺ 990,5555 exp.; 990,5545

35 IR (KBr) λ_{máx}cm⁻¹: 3463, 2968, 2931, 1736, 1718, 1456, 1381, 1340, 1271, 1190, 1161, 1119, 1068, 993

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,84 (1H, m), 5,72 (3H, m), 5,56 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,37 (3H, m), 4,96 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,65 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,70 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,30 (3H, s), 2,45 (4H, br), 1,85 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz)

40 ¹³C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 141,0, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 124,3, 120,3, 118,2, 118,0, 96,3, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,1, 79,1, 78,9, 74,8, 72,2, 68,3 (-3), 68,1, 67,6, 67,5, 66,8 (-2), 57,0, 55,7, 55,6, 53,7 (-2), 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,8, 34,2, 33,3, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 19,0, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 78: Preparación del compuesto 76

45 En 1,0 ml de etanol, se disolvieron 50 mg del compuesto 70, se añadieron 6,0 μl de piperidina y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas. Una vez completa la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo obtenido se disolvió en 0,50 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,20 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 38 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 81%.

50 HR-FAB-MS: calculado; C₅₅H₈₄O₁₃NNa [M+Na]⁺ 988,5762 exp.; 988,5768

ES 2 387 384 T3

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3435, 2966, 2931, 1734, 1641, 1456, 1388, 1338, 1306, 1271, 1159, 1119, 1063, 995

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,85 (1H, m), 5,72 (3H, m), 5,56 (1H, t, J = 6,6 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 2,3, 9,9 Hz), 5,37 (3H, m), 4,96 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,65 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,70 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,30 (3H, s), 2,45 (4H, br), 1,85 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,6Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 141,0, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,6, 124,3, 120,3, 118,2, 118,0, 96,3, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 80,1, 79,1, 78,9, 74,8, 72,2, 68,3 (-3), 68,1, 67,6, 67,5, 66,8 (-2), 57,0, 55,7, 55,6, 53,7 (-2), 45,6, 40,4, 39,7, 36,6, 35,1, 34,8, 34,2, 33,3, 30,5, 27,4, 20,1, 19,9, 19,0, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 79: Preparación del compuesto 77

En 0,60 ml de diclorometano, se disolvieron 61 mg del compuesto 72, se añadieron 61,1 de anhídrido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió y luego la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica luego se lavó con agua purificada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo resultante se disolvió en 1,2 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,25 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla luego se sometió a tratamiento y purificación de formas similares a las del Ejemplo 2 para dar 39 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 69%.

HR-FAB-MS: calculado; C₅₂H₇₇O₁₄NNa [M+Na]⁺ 962,5242 exp.; 962,5237

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3400, 2970, 2931, 1734, 1659, 1547, 1454, 1381, 1340, 1309, 1292, 1161, 1117, 1059, 991

1H RMN (270 MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,78 (4H, m), 5,53 (1H, dd, J = 2,0, 9,9Hz), 5,51 (1H, t, J = 3,0Hz), 5,37 (3H, m), 4,98 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,66 (2H, s), 4,36 (1H, d, J = 6,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,35 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 5,9 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz)

13C-RMN (67,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,7, 169,9, 142,1, 139,5, 138,1, 137,9, 136,2, 135,1, 127,7, 124,7, 123,3, 120,3, 118,2, 118,0, 96,5, 95,7, 95,0, 81,9, 80,3, 79,9, 79,1, 79,0, 74,8, 72,5, 68,4, 68,3 (-2), 67,6, 67,5, 67,0, 57,0, 56,7, 45,6, 40,4, 39,7, 36,5 (-2), 35,1, 34,7, 34,2, 32,4, 30,5, 27,4, 23,2, 20,1, 19,9, 18,3, 17,9, 16,3, 15,0, 12,9, 12,0

Ejemplo 80: Preparación del compuesto 78

A 0,5 ml de una solución de 1,0 ml/L en tetrahidrofurano de hexametildisilazano de litio, se añadieron 120 μ l de mdietilfosonoacetato de etilo y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución de 400 mg del compuesto 42 disuelta en 0,8 ml de tetrahidrofurano se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en 1,5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,5 ml de la solución A y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se sometió a postratamiento de formas similares a las del Ejemplo 2 y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando elución gradual con elución de disolventes de hexano/2-propanol = 6/1 ~ 3/1 ~ 1/1 para dar 67 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 20%.

IR (KBr) $\lambda_{\text{máxcm-1}}$: 3492, 2966, 2933, 1724, 1456, 1382, 1193, 1122, 1060, 1008, 985

1H RMN (270MHz, CDCl₃, datos parciales) δ (ppm): 5,82 (1H, s), 5,45-5,26 (4H, m), 5,13 (1H, s), 4,96 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 2,6Hz), 4,66 (2H, s), 4,48 (1H, q, J = 5,6Hz), 4,28 (1H, d, J = 5,9Hz), 3,71 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,26 (3H, s), 1,86 (3H, s), 1,13 (3H, d, J = 6,6Hz)

13C-RMN (67,8MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,5, 166,2, 156,7, 139,5, 138,0, 137,9, 135,6, 124,6, 120,3, 117,9, 117,4, 116,6, 99,6, 96,1, 94,9, 81,6, 80,3(-2), 80,2, 79,1, 78,8, 70,7, 70,1, 69,8, 68,3, 68,2, 68,1, 67,6, 67,4, 57,0, 56,4, 51,3, 45,6, 41,1, 40,7, 39,7, 36,4, 35,6, 35,0, 34,7, 34_1, 33,4, 27,2, 20,1, 19,9, 19,3, 17,9, 15,1, 13,7, 12,4, 11,7

Ejemplo de ensayo 1

Los métodos para determinar efectos antiparasitarios de los compuestos descritos de acuerdo con la presente invención se explican a continuación.

Como insectos modelo para la determinación simple de actividades antiparasitaria e insecticida, se desean insectos que se puedan obtener y criar fácilmente en los laboratorios, y que no tengan patogenicidad para los seres humanos. Se usó *Caenorhabditis elegans*, un nematodo no parasitario ampliamente usado en los experimentos de genética, como un típico gusano de vapor, y se usó artemia salina usado como alimentación para los peces tropicales y llamado camarón de salmuera, en lugar de insectos.

<Preparación de caenorhabditis elegans usado para la evaluación>

Se inoculó Escherichia para la alimentación del caenorhabditis elegans (mutante que requiere uracilo) en un medio de siembra para E. coli al que se añadió una pequeña cantidad de uracilo, y se cultivó con agitación a 27 °C durante 1 día. Se cargó una placa de Petri de 6 cm de diámetro con 10 ml de un medio de agar para la proliferación de nematodos, y el medio se solidificó. Luego se esparcieron 0,5 ml del cultivo de E. coli sobre el medio en la placa, y la placa se incubó a 37 °C para proliferar E. coli. Se recolectó un trozo de agar con un ansa de platino de la placa de Petri en que el caenorhabditis elegans proliferó con éxito y se inoculó en placas de Petri en las que proliferó E. coli. Las placas de Petri se incubaron a 20 °C para proliferar caenorhabditis elegans. Debido a que la vida del nematodo es de aproximadamente 2 semanas, se llevó a cabo un subcultivo una vez por semana. Los nematodos cultivados con diseminación sobre la superficie de la placa de Petri después 3 a 5 días de subcultivo se usaron para los experimentos.

<Preparación de artemia salina usados para la evaluación>

A un tampón para artemia salina (obtenido por disolución de 0,24% de Tris, 2,57% de cloruro de sodio, 0,47% de cloruro de magnesio, 0,07% de cloruro de potasio, 0,02% de carbonato de sodio, 0,64% de sulfato de magnesio y 0,11% de cloruro de calcio en agua destilada y se ajusta el pH a 7,1 con ácido clorhídrico), se añadieron huevos secos de artemia salina [Tetra Brine Shrimp Eggs, Warner Lambert Co.]. Los días de larvas 1 ó 2 de noprus después de la eclosión se utilizaron para los experimentos.

<Preparación de medio agar para las proliferaciones de nematodos>

La Solución A se obtuvo por la disolución de 0,3% de cloruro de sodio, 1,7% de bact-agar (DIFCO Co.), 0,5% de bact-peptona (DIFCO Co.) y 1,0% de extracto de levadura (DIFCO Co.) en agua destilada.

La Solución B se obtuvo por disolución de 0,5% de colesterol en etanol.

La Solución C se obtuvo por disolución de 13,9% de cloruro de calcio en agua destilada.

La Solución D se obtuvo por disolución de 30,8% de sulfato de magnesio heptahidratado en agua destilada.

La Solución E se obtuvo por disolución de 13,54% de KH₂HPO₄ y 4,45% de KH₂HPO₄ en agua destilada.

Los medios A, C y D mencionados anteriormente se esterilizaron en un autoclave a 121 °C durante 20 minutos, y cada solución se almacenó a 4 °C.

El medio de agar para la proliferación de nematodos se preparó por la mezcla de las soluciones en la siguiente proporción: Solución A: 100 ml, Solución B: 0,1 ml, Solución C: 0,05 ml, Solución D: 0,1 ml y Solución E: 2,5 ml (sin ajuste de pH), y se dispensa cada porción de 10 ml en las placas de Petri de 60 x 15 mm.

<Preparación de medio de siembra de E. coli>

En agua destilada, se disolvieron 2,0% de bact-triptón (DIFCO Co.), 0,55% de cloruro de sodio y 0,001% de uracilo (SIGMA Co., pH 7,4) y la solución se esterilizó en un autoclave a 121 °C durante 20 minutos.

<Procedimiento experimental>

Cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos se llenó con la solución del compuesto de ensayo (metanol como disolvente), y el disolvente se extrajo con una bomba de vacío, luego se añadieron 250 µl del medio de ensayo a cada pocillo (el medio de ensayo se preparó por la disolución de 7,5 mM de hidrógeno-carbonato de sodio, 7,5 mM de cloruro de potasio, 7,5 mM de cloruro de calcio dihidratado y 7,5 mM de sulfato de magnesio heptahidratado en agua destilada y se añadió 0,01% de lecitina a la solución), y, a continuación, la microplaca se agitó con un mezclador de microplacas durante 15 minutos. A cada pocillo, se añadieron unos pocos individuos del caenorhabditis elegans frotando suavemente la superficie del agar mediante un palillo, o unos pocos individuos de artemia salina se agregaron junto con 50 µl de tampón. La microplaca se incubó a 20 °C y, a continuación, los insectos se observaron después de 24 y 48 horas bajo un microscopio (ampliación de 40x). Los resultados se compararon con los obtenidos sin adición del compuesto de ensayo y se evaluaron en cuatro grados.

Los resultados de la evaluación mostraron por indicaciones de 4 grados de 0 a 3.

45 3: Sin movimiento

2: Entre 1 y 3

1: Poco movimientos en la semana

0: Movimientos activos

ES 2 387 384 T3

De los 4 grados, las indicaciones 3 y 2 se consideraron efectivas, y las indicaciones 1 y 0, ineficaces. Los resultados se muestran en la Tabla 9. En la Tabla 9, los valores para cada compuesto son concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) que fueron necesarias para dar la indicación 2 (o 3) para *Caenorhabditis elegans* o *Artemia salina*. En la Tabla 9, *Caenorhabditis elegans* y *Artemia salina* se abrevian como C.E. y A.S., respectivamente.

5 Tabla 9

Compuesto N.º	C.E. (µg/ml)	A.S. (µg/ml)
1	100	100
2	0,01	0,01
3	100	20
4	0,01	0,01
5	100	100
6	>100	≥100
7	0,01	0,002
8	0,01	0,01
9	0,01	0,002
10	0,01	0,002
11	0,05	0,01
12	0,01	0,01
13	0,01	0,002
14	100	5
17	100	100
20	0,01	0,002
21	D,01	0,002
22	0,01	0,0005
23	0,0005	0,0005
25	0,05	0,01
26	0,05	0,01
27	0,01	0,0005
30	0,05	0,01
31	0,05	0,01
34	0,002	0,002
36	0,01	0,002
37	0,05	0,01
41	0,01	0,01

Ejemplo de ensayo 2

Experimentos in vivo con *Heterakis spumosa*

5 Para los experimentos, los ratones macho (cepa Bor CFW2 25-30 g de peso corporal a la recepción) se alojaron en jaulas Macrolon (3 ratones por jaula) y se proporcionaron agua y alimento de rata SNIFF (pellets de 10 mm) ad libitum. Los ratones se infectaron con *H. spumosa* por la aplicación oral de 90 huevos embrionados. Los huevos se obtuvieron de *Heterakis* hembra aisladas de colon de ratón 40 días después de la infección seguido por la
 10 incubación de tres semanas adicionales a 37 °C. Los ratones se trataron en forma oral 4 veces con los compuestos a las dosis de 1, 0,5, 0,25, 0,1, 0,05 y 0,025 mg/kg entre los días 46 y 49 después de la infección. Los compuestos se suspendieron en Cremophor EL. Los ratones control infectados actuaron como controles no tratados que solo recibieron Cremophor EL. Los ratones se sacrificaron 8 días después del tratamiento (es decir, en el día 57 después de la infección) con dióxido de carbono y se disecaron el ciego y el colon. Se contaron microscópicamente el número
 15 de gusanos que han residido en el ciego y colon. Las relaciones de la cantidad de gusanos expulsados en porcentaje del número total de gusanos se definieron como el nivel de la actividad antihelmíntica. Se evaluó la actividad en una escala de 0-3 donde 3 representa cura (sin parásitos detectables), 2 efectivo (< 20% de parásitos restantes), 1 efecto traza (< de parásitos restantes) y 0 ineficaz (> 50% de parasites restantes).

Los resultados se muestran a continuación.

15 Compuesto 2: 1, 0,5, 0,25, 0,1 mg/kg (puntaje 3)

0,05 mg/kg (puntaje 2)

Compuesto 23: 0,1 mg/kg (puntaje 3), 0,05 mg/kg (puntaje 2)

Compuesto 31: 1, 0,5 mg/kg (puntaje 3), 0,25, 0,1 mg/kg (puntaje 2)

Compuesto 64: 1 mg/kg (puntaje 3) 0,5, 0,25, 0,1 0,05 mg/kg (puntaje 2)

20 Compuesto 85: 1, 0,5, 0,25, 0,1 mg/kg (puntaje 3)

0,05 mg/kg (puntaje 2)

Ejemplo de ensayo 3

Experimentos in vivo con *Nematospiroides dubius*

25 Los ratones macho (las especies y condiciones son las mismas que en el Ejemplo de ensayo 2) se infectaron por vía oral con 60 larvas *dubius*. Los ratones se trataron 14 días después la infección por vía oral 4 veces con los compuestos usando las mismas dosis (dosis: 1, 0,5, 0,25, 0,1 mg/kg), y se sacrificaron ocho días después del tratamiento. Se realizó el cálculo del nivel de actividad antihelmíntica de la misma manera que para el Ejemplo de ensayo 2.

Los resultados se muestran a continuación.

30 Compuesto 58: 1, 0,5 mg/kg (puntaje 3)

Ejemplo de ensayo 4

Prueba de larvas de mosca azul/Actividad inhibidora del desarrollo

Animales de ensayo: larvas de *Lucilia cuprina*

Solvente: Dimetilsulfóxido

35 Se disuelven 20 mg de compuesto activo en un ml de dimetilsulfóxido. A fin de preparar una formulación adecuada la solución del compuesto activo se diluye con agua a la concentración requerida en cada caso.

40 Se introducen aproximadamente 20 larvas de *Lucilia cuprina* en un tubo de ensayo que contiene aproximadamente 1 cm³ de carne de caballo y 0,5 ml de la preparación de compuesto activo para analizar. Después de 48 horas se determina la actividad de la preparación del compuesto activo. Los tubos de ensayo se transfieren a los vasos de precipitado con una base cubierta de arena. Después de 2 días adicionales se retiran los tubos de ensayo y se cuentan las pupas.

Se evalúa la actividad de la preparación de compuesto activo de acuerdo con el número de moscas que han nacido después de 1,5 veces el período de desarrollo de un control no tratado. 100% significa que no han nacido moscas: 0% significa que todas las moscas han nacido normalmente.

45 Los resultados se muestran a continuación.

Compuesto 7: 100, 10, 1 ppm (100%)

Compuesto 21: 100, 10, 1 ppm (100%)

Compuesto 64: 100, 10, 1 ppm (100%)

Compuesto 87: 100, 10, 1, 0,1 ppm (100%)

Compuesto 88: 100, 10, 1 ppm (100%)

Ejemplo de ensayo 5

5 Prueba de moscas del gato/absorción oral

Animales de ensayo: Ctenocephalides felis adulto

Solvente: Dimetilsulfóxido (DMSO)

10 A fin de preparar una formulación adecuada, se prepara una solución de compuesto activo a partir de 20 mg de compuesto activo y 1 ml de DMSO. Se añaden 20 µl de esta formulación a 4 ml de sangre de vaca nitrada y se agita.

15 Se introducen 20 moscas adultas hambrientas (de especie "Georgi" de Ctenocephalides felis) en una cámara (de un diámetro de 5 cm) que se sella con gasa en la parte superior y parte inferior. Un cilindro metálico, cuya base se sella con parafilm, se coloca en la cámara. El cilindro contiene los 4 ml de sangre/formulación del compuesto activo, que puede ser absorbida por las moscas a través de la membrana de parafilm. Mientras que la sangre se calienta a 37 °C, se ajusta una temperatura de 25 °C en la región de las cámaras de la mosca. Los controles se mezclan con el mismo volumen de DMSO sin la adición de ninguno de los compuestos. La prueba se repite tres veces.

Después de 24 horas se determina la mortalidad en %.

Los compuestos que producen al menos una tasa de mortalidad de 25% dentro de 24 horas son calificados como efectivos.

20 Los resultados se muestran a continuación.

Compuesto 2: 100 ppm (100%), 10 ppm (50%)

Compuesto 4: 100 ppm (100%), 10 ppm (42%)

Compuesto 7: 100 ppm (99%), 10 ppm (61%)

Compuesto 23: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (31%)

25 Compuesto 25: 100 ppm (100%), 10 ppm (69%)

Compuesto 58: 100 ppm (100%), 10 ppm (73%)

Compuesto 88: 100 ppm (100%), 10 ppm (61%)

Ejemplo de ensayo 6

Prueba de filtro en moscas (*Musca domestica*) – método ingestión/contacto

30 Animales de ensayo: *Musca domestica* adulta de especie WHO(N)

Solvente: DMSO

A fin de preparar una formulación adecuada se prepara una solución de compuesto activo a partir de 20 mg de compuesto activo y 1 ml de DMSO. La solución del compuesto activo se diluye con agua a la concentración requerida en cada caso.

35 Se pipetea 2 ml de esta preparación de compuesto activo en discos de papel de filtro (de un diámetro de 9,5 cm) contenido en placa de Petri del tamaño apropiado. Después de secar los discos de filtro, 100 µl de la formulación del compuesto activo y 400 µl de solución de azúcar se vierten en un bloque de paño de esponja doméstica que mide 1 cm² y se coloca en un pocillo del blister sobre el disco de filtro. 25 animales de ensayo intoxicados con CO₂ se transfieren a las placas de Petri y se cubren.

40 Después de 1, 3, 5 y 24 horas se determina la actividad de la preparación del compuesto activo. 100% significa que todas las moscas se han destruido; 0% significa que ninguna de las moscas se ha destruido.

Los resultados se muestran a continuación.

Compuesto 26: 100 ppm (100%), 10 ppm (75%)

Compuesto 69: 100 ppm (100%), 10 ppm (50%)

Compuesto 85: 100 ppm (95%), 10 ppm (75%)

Compuesto 87: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (80%)

Ejemplo de ensayo 7

5 Prueba en cucarachas – Método de ingestión/contacto

Animales de ensayo: Estadio larval cuarto de Periplaneta americana

Solvente: Dimetilsulfóxido

Se disuelven 20 mg del compuesto activo en un ml de dimetilsulfóxido. Para el fin de preparar una formulación adecuada, la solución del compuesto activo se diluye con agua a la concentración requerida en cada caso.

10 Se pipetea 5 ml de esta solución de compuesto activo sobre obleas de horneado (de un diámetro de 9 cm) contenidos en placa de Petri del tamaño apropiado. Después de secar las obleas 5 larvas de cucaracha se intoxican con CO₂ y se transfieren a las placas de Petri y se cubren.

Después de 1 y 7 días se determina la actividad de la formulación del compuesto activo.

15 100% significa que se han destruido todas las larvas de cucaracha; 0% significa que no se ha destruido ninguna de las larvas de cucaracha.

El resultado se muestra a continuación.

Compuesto 62: 100 ppm (75%)

Ejemplo de ensayo 8

Prueba en cucarachas – Proceso de inmersión

20 Animales de ensayo: Larvas de tercer estadio de Periplaneta americana

Solvente: Dimetilsulfóxido

Se disuelven 20 mg de compuesto activo en un ml de dimetilsulfóxido. Para el fin de preparar una formulación adecuada, la solución del compuesto activo se diluye con agua a la concentración requerida en cada caso.

25 Se pipetea 20 ml de esta preparación de compuesto activo en tubos (de un diámetro de 1,5 cm y una altura de 10 cm). Se intoxican 4 larvas de cucarachas con CO₂ y se transfieren a un tubo (de un diámetro de 1,2 cm y una altura de 9 cm) que contiene 3 orificios (en la base y 5 cm por debajo del borde superior). El tubo se sella con un tapón y se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que todas las larvas de cucarachas exhiben actividad normal. El tubo se sumerge en la formulación del compuesto activo durante 60 segundos, durante tal período todas las larvas de cucarachas están completamente cubiertas. Después que el líquido ha escurrido, las larvas de cucarachas se transfieren a discos de filtro en latas hechas de PP (de un diámetro de 9,7 cm y una altura de 9 cm de alto).

30 Después de 2 y 24 horas y después de días se determina la actividad de formulación de compuesto activo. 100% significa que todas las larvas de cucarachas se han destruido; 0% significa que no se ha destruido ninguna de las larvas de cucarachas.

35 Los resultados se muestran a continuación.

Compuesto 62: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (75%) Compuesto 64: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%)

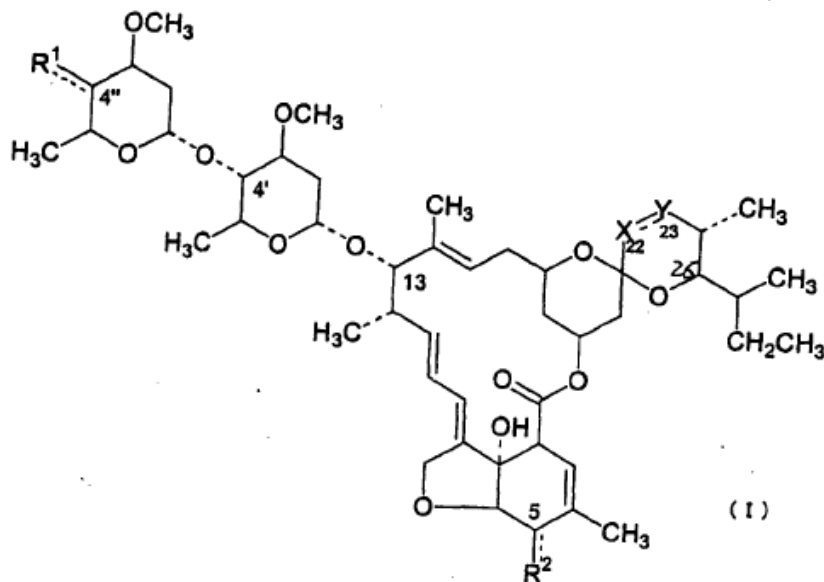
Compuesto 66: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (75%) Compuesto 75: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (50%) Compuesto 78: 100 ppm (100%), 10 ppm (50%), 1 ppm (50%) Compuesto 85: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (25%) Compuesto 87: 100 ppm (100%), 10 ppm (100%), 1 ppm (75%)

40 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan derivados de avermectina que tienen actividad antiparasitaria y sus sales. Los derivados anteriormente mencionados y sus sales son útiles como ingredientes activos de los agentes antiparasitarios.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales:



5 en donde -X----Y- representa -CH=CH-, -CH₂-C(=O)-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH(R13)-; una línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4'' representa un enlace simple o doble;

una línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple o doble;

1) cuando -X----Y- representa -CH=CH-,

la línea---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4'' representa un enlace doble;

10 R1 representa (R11)(R12)C [en donde R11 representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido; un grupo formilo; un grupo alcoxil inferior-carbonilo, el resto alquilo de dicho grupo alcoxycarbonilo inferior puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; -CH=N-OR₃, en donde R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; un grupo alquenil inferior-oxicarbonilo; -CH=N-NH-CONH₂; un grupo ciano; -COR₄, en donde R₄ representa un grupo hidroxilo o N(R₅)(R₆), en donde R₅ y R₆ forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente; un grupo vinilo sustituido con un grupo alquenil inferior-oxicarbonilo; -
15 CO-S-CH₂-CH₂-NH-CO-R_x, en donde R_x representa un grupo alquilo inferior; o -CH=CH-COOH; y R12 representa un átomo de hidrógeno o, cuando R11 representa un grupo ciano, R12 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior]; cuando la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple, R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi; o cuando la
20 línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace doble, R2 forma un grupo carbonilo o un grupo hidroxima (-C(=NOH)) junto con el átomo de carbono en la posición 5;

2) cuando -X----Y- representa -CH₂-C(=O)-,

la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4'' representa un enlace doble;

25 R1 representa (R11a)(R12a)C (en donde R11a representa un grupo alcoxi inferior-carbonilo, el resto alquilo de dicho grupo alcoxycarbonilo inferior puede estar sustituido con un grupo heterocíclico o -COOCH₂CH=CH₂; y R12a representa un átomo de hidrógeno]; la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple; y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi;

3) cuando -X----Y- representa -CH₂-CH₂-, cuando la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4'' representa un enlace doble,

30 R1 representa (R11b)(R12b)C (en donde R11b representa un grupo ciano, un grupo carboxilo o un grupo alquenil inferior-oxicarbonilo; y R12b representa un átomo de hidrógeno]; o cuando la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4'' representa un enlace simple, R1 puede representar un grupo carboximetilo o un grupo cianometilo; la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple; y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi;

4) cuando -X----Y- representa -CH₂-CH(R13)-,

la línea ---- entre R1 y un átomo de carbono en la posición 4" representa un enlace doble;

R1 representa (R11c)(R12c)C [en donde R11c representa un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi inferior-carbonilo o un grupo alquenal inferior-oxicarbonilo; y R12c representa un átomo de hidrógeno]; R13 representa un grupo hidroxilo o un grupo alquil inferior-caboniloxi; la línea ---- entre R2 y un átomo de carbono en la posición 5 representa un enlace simple;

5

y R2 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi.

2. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -X---Y es -CH=CH-.

3. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R11 representa un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo ciano o -COR4, en donde R4 tiene el mismo significado que el definido con anterioridad.

10

4. El compuesto o su sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R2 es un grupo hidroxilo o un grupo tri(alquil inferior)sililoxi.

5. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -X---Y- es -CH2-CH2-.

6. El compuesto o su sal de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R11b es un grupo ciano o un grupo carboxilo.

15

7. Un medicamento que comprende como un ingrediente activo el compuesto o su sal fisiológicamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 como un ingrediente activo para usar como un agente antiparasitario.